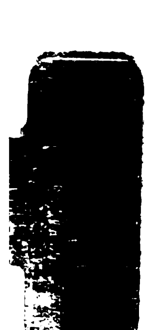
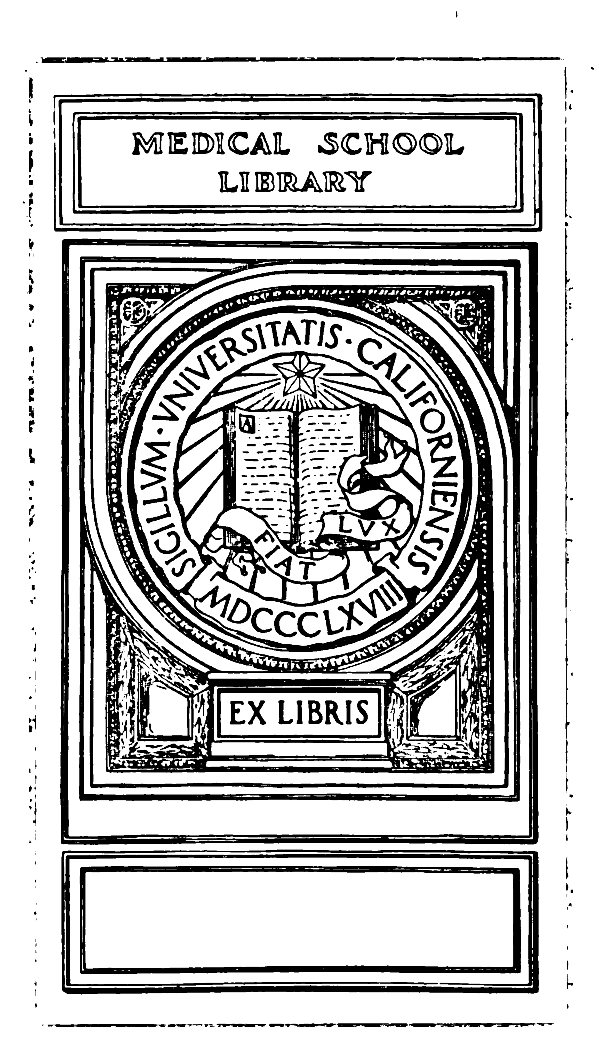
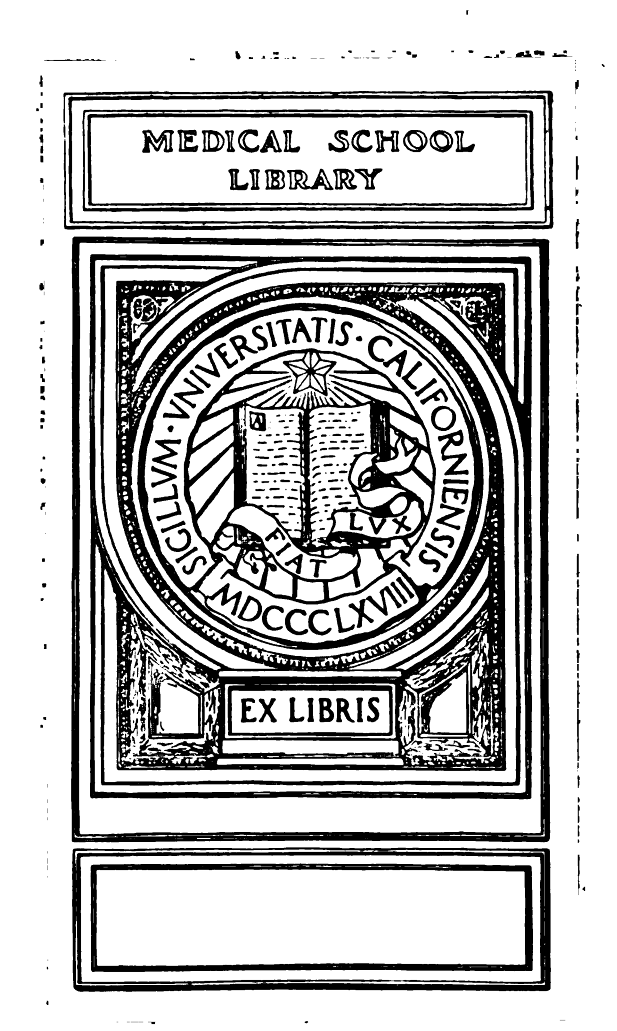





MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS


MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

PARIS

TYPOGRAPHIE CHAMEROT ET RENOUARD

19, RUE DES SAINTS-PÈRES, 19

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

PUBLIÉES

Sous la direction de M. CHARCOT

PAR MM.

GRANCHER, LÉPINE, STRAUS, JOFFROY

1re SÉRIE. — TOME QUATRIÈME. — 1892.

Contenant 11 planches en noir et en couleur
et 32 figures dans le texte.

PARIS

G. MASSON, ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1892

ARCHIVES
DE
MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

TUBERCULOSE AVIAIRE ET HUMAINE

ACTION DE LA CHALEUR SUR LA FERTILITÉ ET LA VIRULENCE DU BACILLE TUBERCULEUX

Par MM. J. GRANCHER et LEDOUX-LEBARD.

Ce mémoire contient les résultats d'expériences que nous avons entreprises pour étudier parallèlement sur la tuberculose aviaire et la tuberculose humaine à l'état sec ou humide l'action de la chaleur. Incidemment, nous avons rencontré des faits semblables à ceux que nous avons déjà signalés dans un autre mémoire, à savoir l'action toxique ou irritative sur les tissus des bacilles tuberculeux même très atténués, même morts : ces faits seront groupés dans un troisième chapitre, le premier étant consacré à l'action de la chaleur sur la tuberculose aviaire et le second à l'action de la chaleur sur la tuberculose humaine.

L'action de la chaleur sur le bacille tuberculeux a été étudiée jusqu'ici, surtout dans le but de donner aux mesures de désinfection par la température une base expérimentale. Parmi les travaux publiés sur ce sujet, nous citerons celui de Schill

et Fischer [1], celui de Vœlsch [2] et celui de Yersin [3]. Schill et Fischer ont étudié entre autres choses, l'action de la température de 100° sur les crachats de tuberculeux : 1) en plaçant les crachats desséchés dans une étuve à 100° C. ; 2) en soumettant les crachats desséchés à la vapeur d'eau à 100° C. ; 3) en soumettant tant à l'ébullition des crachats frais.

Ces auteurs ont trouvé que la chaleur sèche à 100° ne détruit pas sûrement la virulence des crachats au bout d'une heure. Nous verrons qu'après trois heures d'exposition à 100°, les cultures de bacilles tuberculeux, à l'état sec, sont encore virulentes.

D'après Schill et Fischer, des crachats bacillifères desséchés, enveloppés de papier à filtrer et de toile et placés pendant quinze minutes dans la vapeur d'eau à 100°, ont conservé leur virulence dans deux inoculations sur trois.

Il est bien difficile de savoir, dans cette expérience, au bout de quel temps la vapeur d'eau a pénétré la toile, le papier, les crachats, au point de les rendre assimilables à une dilution de bacilles dans un liquide. De ce fait on ne peut rien conclure sur le temps nécessaire pour tuer les bacilles placés dans l'eau distillée, comme dans nos expériences, dont les résultats semblent au premier abord en opposition avec ceux de Schill et Fischer.

2° Ces mêmes auteurs ont fait bouillir dans un ballon d'Erlenmeyer porté dans la flamme d'un bec de Bunsen 7 centimètres cubes de crachats tuberculeux. Un cobaye inoculé avec le liquide porté à l'ébullition pendant cinq minutes a résisté ; un autre cobaye inoculé avec le même liquide, après deux minutes seulement d'ébullition, est devenu tuberculeux. Ces expériences sont ici en contradiction avec celles de Grancher et de Gennes qui ont toujours vu l'ébullition détruire toute virulence.

Dans nos expériences avec les cultures de bacilles diluées dans l'eau distillée, une minute à 80°, 90°, 100°, a suffi pour

1. *Ueber die Desinfection des Auswurfs der Phtisiker. — Mittheilungen aus dem Gesundheitsamte*, II Bd, p. 131.

2. *Beitrag zur Frage nach der Tenacität der Tuberkelbacillen, Ziegler's und Nauwerk's Beiträge zür path. Anat. u. Phys.*, II Bd.

3. *Annales de l'Institut Pasteur.*

détruire le bacille tuberculeux. Faut-il en conclure que les bacilles des crachats de phtisiques chauffés dans ce milieu résistent mieux à la chaleur que les bacilles des cultures dans l'eau distillée, ou bien que, pour une durée d'une à deux minutes, la température de 80°-100° ne détruit pas, dans tous les cas, la virulence ? En pratique, c'est évidemment cette dernière possibilité qu'il faut envisager. Pour stériliser des bacilles dans l'eau distillée ou dans les crachats à la température de 100°, il vaudra mieux faire bouillir le liquide bien au delà du temps minimum fixé par l'expérience, par exemple pendant cinq minutes.

Voelsch a étudié aussi l'action de la température de 100° sur les bacilles de Koch provenant : 1° des produits tuberculeux d'un lapin, 2° de cultures prises sur sérum, 3° de crachats de phtisiques.

Dans une première expérience, il chauffe la substance tuberculeuse diluée jusqu'à l'ébullition, laisse refroidir, et l'inocule à des lapins sous la peau.

Dans une seconde expérience, il porte une seconde fois à l'ébullition la dilution de matière tuberculeuse, après un premier chauffage à 100° suivi de refroidissement, puis il pratique des inoculations sous-cutanées à des lapins, qui sont tués au bout de quatorze jours. Dans tous les cas on trouve les organes internes sains ; mais il existe un nodule plus ou moins volumineux au point d'inoculation et au même niveau, dans le tissu cellulaire correspondant, une masse caséeuse de grosseur variable et contenant des bacilles.

Voelsch conclut que l'ébullition ne détruit pas la virulence.

Appréciant la virulence de la substance inoculée d'après la grosseur variable du nodule au point d'inoculation et d'après le nombre plus ou moins considérable des bacilles contenus, il conclut encore que l'ébullition deux fois répétée atténue la virulence, sans la supprimer.

Yersin, qui a étudié dans le bouillon de viande la fertilité des bacilles soumis à la chaleur et non leur virulence, ne s'arrête pas à cette distinction en commentant les expériences de Schill et Fischer et de Voelsch, qui, eux, n'ont étudié que

la virulence et n'ont pas obtenu les mêmes résultats que Yersin. Ce dernier fait justement remarquer l'importance du mode de chauffage. Il est certain que l'emploi d'un tube à essai ou d'un vase quelconque au lieu d'une mince pipette peut être la source d'erreur dans l'appréciation du temps d'action de la température, quand ce temps est court. Mais cette critique ne peut s'appliquer au cas particulier où le liquide virulent est porté à l'ébullition. Alors, les bacilles se trouvent bien réellement dans un milieu à 100° ou au voisinage de 100°.

Il faut donc admettre que dans l'expérience de Voelsch les cultures ont bien été portées une fois ou deux fois à la température de 100°. C'est l'interprétation des lésions constatées chez les animaux inoculés qui, d'après nous, est fautive et enlève toute certitude aux conclusions de Voelsch. La présence d'un nodule tuberculeux au point d'inoculation, l'existence de bacilles dans le nodule chez un animal tué 14 jours après l'inoculation et dont les organes internes sont sains, ne sont pas, comme nous le verrons, des caractères suffisants pour affirmer la tuberculose. « Les bacilles de la tuberculose privés de vie, dit Koch, ne sont pas en quelque sorte résorbés ou ne disparaissent pas de quelque autre manière dans les lieux d'inoculation, mais ils y demeurent longtemps inaltérés et y produisent des foyers de suppuration plus ou moins considérables.[2] » Enfin, l'expérience suivante suffit à justifier cette critique du travail de Voelsch.

On stérilise à 115° pendant 10 minutes une dilution de bacilles tuberculeux (tuberculose humaine) dans l'eau distillée. On inocule un lapin : 1° sous la peau de l'oreille, avec environ 1 demi-centimètre cube de cette dilution ; 2° sous la peau du ventre, avec 3 ou 4 centimètres cubes de la même dilution.

Le lapin est sacrifié 14 jours après l'inoculation. Aux points d'inoculation, il existe : 1° à l'oreille, un petit nodule de la grosseur d'un noyau de cerise ; 2° au ventre un nodule gros comme une noisette.

Chacune de ces petites tumeurs est remplie de pus crémeux. Dans chacune d'elles on trouve des bacilles, mais en petit nombre, et qui se colorent par la méthode d'Ehrlich moins bien qu'à l'état normal.

1. *Revue de médecine.*
2. R. Koch, *Troisième communication sur un traitement de la tuberculose.* Janvier 1891.

Dans les expériences d'inoculation avec les bacilles tuberculeux modifiés par la chaleur ou d'autres agents, il ne faut donc pas considérer comme un signe de tuberculose la présence de pus, de tubercules caséeux et même de bacilles dans la zone d'inoculation. Voelsch, ignorant ces faits lorsqu'il a écrit son mémoire, a conclu à tort, de ses expériences, que le bacille tuberculeux en dilution résistait à une double ébullition.

Nous n'avons pas voulu limiter notre étude à ces températures extrêmes qui tuent sûrement et brusquement les germes vivants de la tuberculose. Au contraire, il nous a paru plus intéressant d'étudier cette période où la chaleur affaiblit, avant de tuer, toute fertilité, diminue, avant de détruire, toute virulence. Car fertilité et virulence ne sont pas tout à fait synonymes, et il est utile de savoir si le moment où le bacille tuberculeux, soumis à une chaleur déterminée, perd sa fertilité, c'est-à-dire sa propriété de germer sur un milieu artificiel, coïncide ou non avec le moment où il perd sa virulence, c'est-à-dire son action spécifique sur l'animal réactif par excellence, le lapin pour la tuberculose aviaire, le cobaye pour la tuberculose humaine.

Il faut en effet se souvenir que, soumis à l'action de la chaleur à l'état sec ou humide, les bacilles de la tuberculose, comme ceux du charbon ou d'autres microbes, ne sont pas tués tous en même temps. Selon leur résistance individuelle, les uns meurent plus tôt et les autres plus tard.

Lorsque la température nuisible se prolonge assez longtemps, la fertilité de la culture et la virulence disparaissent progressivement dans un nombre de plus en plus grand de bacilles et enfin chez tous. La culture est morte. Ce moment de la mort, pour une même culture, pourra varier suivant le milieu vivant ou artificiel qui servira de terrain d'ensemencement, de réactif, pour déceler la survivance des bacilles. La mort sera définitive lorsque la vie sera devenue impossible pour n'importe quel terrain, n'importe quelle condition de culture. Entre ces deux périodes, celle où la culture possède encore toute sa vitalité, celle où la mort est définitive, existe

une période intermédiaire pour laquelle la culture continuera à vivre dans un milieu artificiel, pourvu qu'il reste encore un germe capable de développement dans ce milieu, tandis que chez l'animal ce développement ultérieur sera subordonné au nombre des germes vivants. Il sera impossible pour un petit nombre de germes, et l'on dira alors que la culture a perdu sa virulence; il sera possible pour un nombre considérable de ces germes affaiblis, et la virulence persistera plus ou moins atténuée. Ainsi, dans cette période intermédiaire telle que nous l'avons définie, l'effet des inoculations paraît dépendre à la fois de l'affaiblissement plus ou moins considérable de la substance virulente et de la quantité de cette substance introduite dans l'organisme.

Les températures dont nous avons étudié l'action, à l'état sec et humide, variant de 50 à 70°, un autre effet peut se produire, effet d'atténuation pur et simple, surtout avec l'action prolongée des températures sèches.

Enfin, il n'est pas défendu d'espérer que certaines propriétés toxiques si persistantes, si adhérentes on peut dire, du bacille tuberculeux ne soient modifiées par la même action.

Pour tous ces motifs, il était intéressant de rechercher comment se comportait *la vitalité* du bacille tuberculeux soumis à des températures capables de le modifier avant de le détruire.

Nos premiers essais ont été faits avec la tuberculose aviaire, et d'autres avec la tuberculose humaine. Les résultats, dans les deux cas, ont été sensiblement les mêmes. Nous avons constaté toutefois que la tuberculose humaine est plus sensible à l'action des températures faibles (50°) que la tuberculose aviaire. On sait en effet que celle-ci s'acclimate et se cultive à des températures beaucoup plus hautes, 43°, et même 44° et 45°. C'est un des caractères distinctifs de ces deux variétés de tuberculose.

I. — TUBERCULOSE AVIAIRE

1. *Action de la chaleur sur la fertilité des bacilles dilués dans l'eau distillée.* — Les bacilles de la tuberculose suivent

la loi commune à tous les microbes, on pourrait dire à tous les organismes : ils résistent très différemment à la chaleur, selon leur état de sécheresse ou d'humidité. Étudions d'abord l'action de la chaleur humide, en nous posant la question suivante : « Pendant combien de temps faut-il chauffer les cultures diluées dans l'eau distillée, à diverses températures entre 50° et 100°, pour que celles-ci demeurent stériles lorsqu'on les réensemence dans un milieu nutritif approprié? »

La méthode d'expérience qui nous a paru la plus rigoureuse est celle de Yersin [1]. Une quantité suffisante de culture est diluée avec le fil de platine dans quelques centimètres cubes d'eau distillée neutre et stérilisée, au fond d'un tube à essai. La dilution est aspirée dans les effilures de pipettes flambées, qu'on ferme à la lampe et qu'on plonge, pendant un temps déterminé, dans un bain d'eau maintenu à une température fixe. Au lieu d'employer les pipettes ordinaires, nous avons préféré nous servir de pipettes à effilure pliée à angle droit sur l'axe du tube. A l'aide d'un support placé dans le bain, ces pipettes sont maintenues dans une position telle que l'embouchure de la pipette dépasse de quelques centimètres la surface du liquide dans lequel l'effilure occupe une même tranche horizontale; condition favorable pour que la température soit partout la même, au niveau de cette effilure. Cette température est donnée par un thermomètre dont le réservoir répond à ce niveau. Après un *temps fixé*, chaque pipette est retirée du bain, son effilure est plongée dans un jet d'eau froide, essuyée sur un papier buvard ; le bout de l'effilure est passé avec précaution dans la flamme d'un bec de Bunsen et sectionné quelques instants après. Alors, on ensemence avec le contenu de l'effilure un tube d'agar ou un ballon de bouillon de viande.

Les cultures sont dites stériles pour les milieux de culture lorsqu'elles ne s'y développent pas, même après plusieurs mois de séjour à l'étuve à 37°-38°.

L'examen des ballons peut donner lieu à quelque hésitation dans les cas où l'on ne voit nager dans le bouillon que quelques flocons ténus attribuables à l'ensemencement. Alors l'examen microscopique ne suffit pas : il faut réensemencer le bouillon sur gélose glycérinée. S'il y a des germes fertiles, on obtient une culture typique.

Lorsque, après quelques jours, on voit le bouillon se troubler, il est presque certain qu'il s'agit de germes étrangers à la tuberculose, ce que montre un simple examen au microscope. La série de ces essais de culture est indiquée dans le tableau I :

1. *Action de quelques antiseptiques et de la chaleur sur le bacille de la tuberculose. Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 60.

Tableau I.

Action de la chaleur sur la fertilité des bacilles dilués.

AGE des CULTURES.	DEGRÉ de TEMPÉRATURE.	DURÉE du CHAUFFAGE.	RÉSULTATS.	AGE des CULTURES.	DEGRÉ de TEMPÉRATURE.	DURÉE du CHAUFFAGE.	RÉSULTATS.
10 j.	50°	5'	+ + *b*	8 j.	70°	15'	— — *a*
		10'	+ + *b*			15'	— — *a*
		15'	+ + *b*	8 j.		3'	— — *b*
		15'	+ — *b*			6'	— — *b*
16 j.		15'	+ + *b*			9'	— — *b*
		25'	— — *b*	9 j.		1'	— *a*
		30'	+ — *b*			5'	— *a*
30 j.		45'	+ *b*	10 j.		1'	— *b*
		50'	+ *b*			2	— *b*
31 j.		30'	+ *b*			5'	— *b*
		45'	— *b*	11 j.		1'	— — *b*
		50'	— *b*	13 j.		5'	— *a*
		60'	— *b*			15'	— *a*
—	—	—	—			16'	— — *a*
22 j.	55°	30'	+ *b*	15 j.		2' ½	— *a*
79 j.		20'	+ + *b*			5'	— *a*
—	—	—	—			7' ½	— *a*
9 j.	60°	1' ½	— *a*			10'	— *a*
		2'	+ *a*	15 j.		1'	— *b*
		3'	— *a*			2'	— *b*
10 j.		4'	— — *b*			5'	— *b*
		8'	— — *b*	7 j.	80°	2	— — *b*
		12'	— — *b*			4'	— — *b*
11 j.		10'	— — *b*			6'	— — *b*
		15'	— *b*	8 j.		½'	— *b*
16 j.		10'	— *a*			1'	— *b*
		20'	— *a*			1' ½	— *b*
		30'	— *a*			2'	— *b*
28 j.		5'	— + *b*			5'	— *b*
		10'	— + *b*			6'	— *b*
		15'	— — *b*	—	—	—	—
30 j.	60°	1'	+ *b*	19 j.	90°	1'	— *b*
		4'	+ + *b*			2'	— *b*
		5'	+ *b*			3'	— *b*
11 j.	60°	15'	+ *b*	41 j.		½'	— *b*
		10'	+ *b*			1'	— *b*
—	—	—	—	—	—	—	—
8 j.	70°	2' ½	— *a*	18 j.	100°	½'	— *b*
		5'	— *a*			1'	— *b*
		7' ½	— *a*			1' ½	— *b*
		12'	— *a*				

Selon un usage adopté par plusieurs auteurs, le signe + indique un ensemencement qui a donné une culture; le signe — un ensemencement resté stérile ; *a* indique que l'ensemencement a été fait sur agar glycériné, *b* qu'il a été fait dans du bouillon glycériné.

Résultats. Tableau n° I. — A 50°, les bacilles se développent encore après 50 minutes d'exposition à cette température ; ils restent stériles après 60 minutes.

A 60°, la culture pousse après 10 minutes de chauffage; elle est stérile après 20, 30 minutes.

A partir de 70° et jusqu'à 100°, tous les ensemencements restent stériles après 1 minute de chauffage, ou même une demi minute à 100°.

Il est évident qu'on ne peut diminuer de plus en plus la durée du chauffage sans changer la signification de l'expérience. Si cette durée décroît au delà d'une certaine limite, on n'est plus en droit de considérer comme négligeable l'intervalle nécessaire pour que l'effilure et le liquide contenu parviennent à la température du milieu. On ne sait plus alors pendant quel temps la culture a été portée à la température du bain.

Les phases initiales du développement ne se distinguent pas aussi bien dans le bouillon que sur les milieux solides, mais, en somme, ce développement est lent; les cultures chauffées sont en retard sur les cultures normales; elles réussissent plus difficilement sur la gélose glycérinée que dans le bouillon.

Nos expériences confirment les résultats obtenus par Yersin [1], en admettant que cet auteur se soit servi, dans ses expériences, de la tuberculose aviaire. Comme lui, nous avons trouvé que les bacilles chauffés, pendant 10 minutes, à 50°, à 60°, sont encore fertiles, tandis qu'ils sont stériles après 10 minutes à 70°. De plus, nous avons constaté qu'à 50° cette durée de 10 minutes est bien inférieure au temps nécessaire pour la stérilisation, puisqu'après 50 minutes de chauffage une culture est restée fertile, tandis qu'à 70° et au-dessus le même intervalle de 10 minutes dépasse de beaucoup le temps de stérilisation, puisqu'une minute de chauffage empêche tout développement des cultures.

Entre 60° et 70° la température devient donc rapidement nuisible, *si rapidement qu'il est impossible, par la méthode*

1. *Loc. cit.*

employée, d'apprécier l'influence du temps sur le phénomène.

Nous n'avons pas étudié au-dessous de 50° l'action de la température humide sur les bacilles. Alors, le temps nécessaire pour les rendre stériles devient relativement considérable ; l'action prédominante n'est plus celle de la température ; l'eau, qu'elle soit stérilisée ou qu'elle contienne des germes étrangers nocifs pour le bacille, altère ce dernier et le détruit.

Les résultats qui précèdent ne concernent que les bacilles de la tuberculose aviaire placés dans l'eau distillée neutre et stérilisée. Ils varieraient sans doute plus ou moins avec un changement de milieu, et l'expérience seule pourrait faire connaître ces variations. Notons cependant que les cultures de tuberculose aviaire chauffées à 70° pendant 5 minutes, et 10 minutes dans du bouillon glycériné légèrement alcalin, ont été stériles après réensemencement, tout comme celles qu'on diluait dans l'eau distillée.

On voit que le bacille de la tuberculose aviaire, loin de présenter une résistance exceptionnelle à la température, lorsqu'on le compare aux microbes dépourvus de spores ou aux formes arthrosporées, suit la règle générale.

2. *Action de la chaleur sur la virulence des cultures diluées dans l'eau distillée.* — Les expériences suivantes ont pour but de rechercher comment varie la virulence, lorsqu'on chauffe les bacilles dans l'eau distillée stérilisée pendant le même temps et à des températures de 50°, 60°, 70°, 80°, 90°, 100°.

Procédé adopté dans les expériences suivantes. — La culture à inoculer était étalée sur un verre de montre, pesée humide, puis après simple dessiccation, pendant 24 heures, à 20°. On la délayait ensuite avec soin dans un poids d'eau tel que chaque centimètre cube de la dilution représentât 0,001 milligramme de culture sèche.

Pour le chauffage de cette dilution, on s'est servi d'un tube de platine de 2 centimètres de diamètre, de 10 centimètres de longueur et à parois minces. On versait au fond de ce tube, à l'aide d'une pipette, 2 à 3 centimètres cubes de la culture diluée ; le tube était bouché avec un bouchon de ouate ou de caoutchouc, puis plongé pendant 15 minutes dans un bain de glycérine maintenu à la température voulue.

Une expérience préalable a montré qu'il fallait 2 minutes pour qu'un thermomètre plongé dans les 2 ou 3 centimètres cubes d'eau placés au fond du tube de platine s'élevât, à un demi-degré près, à la température

du bain extérieur lorsque celui-ci est à 70°. Avec 10 centimètres cubes d'eau placés au fond du tube, il fallait 5 minutes pour que l'équilibre s'établit.

1re expérience. — 8 cultures de tuberculose aviaire sur gélose glycérinée âgées de 13 jours sont étalées sur un verre de montre et pesées. Le poids humide est 129 milligrammes; le poids, après 24 heures de dessiccation à 20°, est 42 milligrammes. On dilue cette quantité de culture dans 42 centimètres cubes d'eau distillée stérilisée on chauffe, pendant 15 minutes, 2 centimètres cubes de cette dilution à 50°, 2 centimètres cubes à 60°, et ainsi de suite, de 10° en 10°, jusqu'à 100°. On inocule ensuite des lapins dans la veine de l'oreille. Deux lapins servant de témoins sont inoculés chacun avec 1 centimètre cube de la dilution non chauffée. Les autres sont inoculés avec la culture chauffée à différents degrés. Chacun d'eux reçoit 1 centimètre cube de culture diluée, ou un peu moins, soit environ 1 milligramme de culture sèche. Le tableau II complète les indications de cette expérience et montre les résultats obtenus. Les animaux mentionnés dans le tableau sous les numéros d'ordre 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19, se rapportent seuls à l'expérience précédente; les autres qu'on a cru devoir comprendre dans le même tableau se rapportent à l'expérience suivante, qui est une répétition de la première.

2e expérience. — On étale sur un verre de montre le produit de 6 cultures de tuberculose aviaire sur gélose glycérinée, âgées de 15 à 20 jours. Le poids humide est 0gr,107; le poids après 24 heures de dessiccation à 20° est 0gr,028. On fait une dilution de cette quantité de culture avec 28 cc. d'eau distillée, en sorte que chaque centimètre cube représente 0gr,001 de culture. Un premier lapin reçoit dans la veine de l'oreille 1 cc. de l'émulsion non chauffée; un deuxième lapin, 1 cc. de l'émulsion chauffée, pendant 15 minutes, à 50°; un troisième, 1 cc. de l'émulsion chauffée, pendant 15 minutes, à 60°, et ainsi de suite jusqu'à 90°.

Ces lapins sont inscrits sous les numéros d'ordre 3, 6, 9, 11, 14 et 17 dans le tableau II, qui indique les résultats de cette expérience et de la précédente.

Résultats. — L'action de la chaleur à 50° pendant quinze minutes dans les conditions qu'on a indiquées, ne modifie pas d'une manière sensible la virulence des cultures. Les lapins témoins (1, 2, 3, tableau II) sont morts à peu près dans le même temps que les lapins inoculés avec les cultures chauffées à 50° (nos 4, 5, 6, tableau II). Peut-être eût-on pu accuser une diminution dans la virulence de ces bacilles chauffés à 50°, en inoculant un poids moindre de culture, au lieu de 1 milligramme, dose forte tuant rapidement les ani-

Tableau II.

Action de la chaleur sur la virulence des cultures diluées.

NUMÉROS d'ordre.	TEMPÉRATURE.	JOUR D'INOCULATION.	JOUR de LA MORT.	SURVIE.	AUTOPSIES.
				jours.	
N° 1		29 nov. 1889	20 déc. 1889	21	Foie et rate hypertrophiés, nombreux bacilles dans les coupes du foie.
N° 2		29 nov. 1889	15 déc. 1889	16	Foie et rate hypertrophiés, nombreux bacilles dans les coupes du foie.
N° 3		5 déc. 1889	19 déc. 1889	14	Tuberculose : bacilles nombreux dans le foie.
N° 4	50°	30 nov. 1889	15 déc. 1889	15	Tuberculose : nombreux bacilles dans le foie.
N° 5	50°	30 nov.	20 déc.	20	Rate hypertrophiée ; quelques granulations à la surface du foie. Méninges rachidiennes congestionnées dans la région lombaire. Le lapin était paralysé du train postérieur.
N° 6	50°	5 déc.	20 déc.	15	Foie et rate hypertrophiés, innombrables bacilles du foie.
N° 7	60°	29 nov. 1889	24 fév. 1890	87	Foie en apparence normal, rate petite. Rares tubercules du foie. 2 ou 3 bacilles sur 3-4 coupes du foie. Le lapin était paralysé du train postérieur.
N° 8	60°	29 nov. 1889	18 janv. 1890	50	Foie normal macroscopiquement. Rate petite. Nodules pulmonaires d'apparence tuberculeuse. Pas de bacilles sur nombreuses coupes du foie et du poumon.
N° 9	60°	5 déc. 1889	23 déc.	18	Tuberculose. Bacilles nombreux dans le foie, moins nombreux cependant que chez le lapin n° 3 inoculé avec la même émulsion de culture, mais non chauffée.
N° 10	70°	29 nov. 1889	22 juin 1890	174	Reins petits, aucune autre lésion. Pas de bacilles dans le foie ni dans le poumon.
N° 11	70°	5 déc. 1889	23 avril 1891		Ce lapin est sacrifié le 23 avril 1891. Les organes sont sains, mais il existe un cal difforme au niveau d'une fracture d'un tarse, fracture qui semble s'être produite spontanément (?).
N° 12	80°	29 nov. 1889	5 déc. 1889	6	Affection kystique suppurée du grand épiploon. Pas de bacilles du foie. La mort, le 6° jour après l'inoculation, ne peut être attribuable à la tuberculose.
N° 13	80°	29 nov. 1889	23 juin 1890	175	Pas de lésions appréciables. Pas de bacilles dans les coupes du foie, du poumon, de la rate.
N° 14	80°	5 déc. 1889	8 avril 1890	124	Poumons splénisés, surtout le droit. Gros foie gras. Rate de volume normal. Pas de bacilles dans des coupes du foie, du poumon, de la rate.
N° 15	90°	29 nov. 1889	21 juin 1890	173	Rate petite. Reins petits. Congestion des bases pulmonaires. Pas de bacilles dans des coupes du poumon, du foie, de la rate.
N° 16	90°	29 nov. 1889	6 fév. 1891		Ce lapin est sacrifié le 6 février 1891. Organes sains macroscopiquement.
N° 17	90°	5 déc. 1889	20 janv. 1890	45	Lésions caséeuses du poumon, du péricarde. Pleurésie. Nodules caséeux du foie. Pas de bacilles au niveau des lésions du foie et du poumon.
N° 18	100°	29 nov. 1889	3 juin 1890	153	Rate petite. Foie congestionné. Poumons indemnes.
N° 19	100°	29 nov. 1889	6 fév. 1891		Le lapin est sacrifié le 6 février 1891. Aucune lésion. Reins petits ainsi que la rate.

maux témoins. Mais nous tenions à ce qu'il fût impossible d'attribuer à une dose insuffisante de virus la survie des lapins inoculés avec les cultures chauffées ; ce qui nous a déterminés à employer une forte dose, quitte à laisser échapper des différences minimes de virulence.

A 60°, l'affaiblissement de virulence s'accuse nettement. La survie a plus que doublé dans deux cas sur trois. Dans le dernier cas (tableau II, n° 9, 2e expérience), le lapin est mort en dix-huit jours, quelques jours seulement après le lapin inoculé avec la culture chauffée à 50° et après le lapin témoin. Celui-ci n'a vécu que quatorze jours. La culture employée dans la 2e expérience était donc très virulente, ce qui a masqué en partie les effets de la chaleur sur les cultures.

Le chauffage à 50°, 60°, pendant quinze minutes, n'a pas tué les bacilles. Les animaux sont morts de tuberculose. A 60°, ce chauffage a suffi pour faire apparaître des formes lentes de tuberculose, caractérisées soit par une paralysie du train postérieur, soit, à l'autopsie, par l'absence d'hypertrophie splénique et le petit nombre des bacilles.

A partir de 70°, les cultures chauffées, pendant quinze minutes, n'ont plus donné aux animaux de tuberculose démontrable. Sur dix animaux, un est mort six jours après l'inoculation d'une affection évidemment étrangère à la tuberculose, qui ne tue pas si rapidement ; un autre est mort après quarante-cinq jours avec des lésions caséeuses des plèvres, du péricarde, sans bacilles ; trois ont été sacrifiés après plus d'un an, bien portants, et n'ont présenté aucune lésion viscérale ; quant aux cinq autres lapins, ils sont morts de cent vingt-quatre à cent soixante-quatorze jours, soit environ cinq mois, après l'inoculation et sans tuberculose. Cette notable uniformité dans la survie des animaux dont nous retrouverons plus loin de nouveaux exemples ne permet guère de supposer que la mort est ici un fait indépendant de l'expérience, sans relation avec l'inoculation de matière tuberculeuse. Nous verrons plus tard quelle interprétation il convient de donner à ces faits.

3. *Action de la chaleur sur la fertilité des cultures sèches.* — La chaleur agit sur les cultures sèches de même que sur les cultures humides, soit comme modificateur de la fertilité, soit comme modificateur de la virulence. Nous avons fait quelques expériences sur cette double action de la température.

Pour étudier la fertilité des cultures sèches et chauffées, nous nous sommes servi de simples tubes à essai, dans lesquels on plaçait de minces lames de platine ayant de 1 à 2 cent. carrés de surface. Tubes et lames de platine étaient stérilisés. A l'aide d'un fil à ensemencer, on portait sur la lame de platine une petite quantité de culture de tuberculose aviaire sur gélose glycérinée. Le tube était enfermé alors, pendant 24-72 heures, dans un bocal dont le fond était recouvert d'une couche de chlorure de calcium concassé, puis, à sa sortie de ce bocal, plongé, pendant un temps déterminé, dans un bain de glycérine maintenu à une température fixe à l'aide d'un régulateur de Schlœsing. Le temps de chauffage expiré, on saisissait la lamelle chargée de culture avec une pince flambée, et on l'ensemençait dans un tube d'agar, ou mieux dans un ballon de bouillon glycériné.

Pour la température de 45°, on substituait au bain de glycérine une étuve réglée à cette température.

Le tableau III indique l'ensemble des expériences.

A 45°, les cultures sèches étaient encore fertiles au bout de vingt et un jours; elles avaient cessé de l'être après vingt-six jours.

Après soixante-douze heures, à 50°; après quarante-huit heures, à 60°, les bacilles secs restent fertiles sur la gélose glycérinée.

A 70°, la fertilité a persisté dans le bouillon glycériné au bout de quatorze heures ; elle a cessé sur l'agar après vingt-deux heures.

A 80°, à 90°, à 100°, les cultures sèches sont devenues stériles dans le bouillon glycériné après quelques heures d'action de ces températures.

Les cultures sèches chauffées à de hautes températures se développent plus lentement qu'à l'état normal.

Les bacilles secs résistent mieux à la chaleur que les bacilles humides, c'est un fait bien connu : les expériences précédentes permettent d'apprécier le rapport de ces résistances.

Tableau III.

Action de la chaleur sur la fertilité des cultures sèches.

16 j.	45°	12 j.	+ *a*	40 j.	70°	22^{h}	— *a*
		21 j.	+ *a*			$22^{h}30'$	— *a*
		26 j.	— *a*	45 j.	70°	$4^{h}30'$	+ *a*
	t. 0	26 j.	+ *a*			$5^{h}30'$	+ *a*
11 j.	50°	2^{h}	+ *a*			6^{h}	+ *b*
		72^{h}	+ *a*			7^{h}	+ *b*
						$9^{h}15'$	+ *b*
19 j.	60°	2^{h}	+ *a*	57 j.	80°	1^{h}	+ *b*
		24^{h}	+ *a*			$1^{h}30'$	+ *b*
		48^{h}	+ *a*			2^{h}	— *b*
	t. 0	48^{h}	+ *a*			4^{h}	— *b*
15 j.	70°	2^{h}	+ *a*	85 j.	90°	30′	+ *b*
		$2^{h}30'$	+ *a*			$1^{h}30'$	— *b*
		$3^{h}5'$	+ *a*			3^{h}	— *b*
30 j.		$14^{h}30'$	+ *a*			4^{h}	— *b*
		$14^{h}30'$	+ *a*				
40 j.		2^{h}	+ *a*	48 j.	100°	2^{h}	— *b*

Dans la première colonne à gauche est l'âge de la culture, le jour où on l'a desséchée avant de l'exposer à la chaleur.
Dans la deuxième colonne est inscrit le degré de température à laquelle on chauffe à sec, la culture;
Dans la troisième, le nombre de jours (*j*), d'heures ou de minutes pendant lequel la culture sèche est chauffée;
Dans la quatrième, le signe + indique que cette culture ensemencée après chauffage sur agar glycériné (*a*) ou dans le bouillon glycériné (*b*) a été fertile; le signe — qu'elle a été stérile.

4. — *Action de la chaleur sur la virulence des cultures sèches.*

La culture à étudier était étalée sur un verre de montre stérilisé, desséchée pendant 24 à 48 heures dans un vase à fond couvert de chlorure de calcium, pesée à l'état sec. On suspendait le verre de montre chargé de culture dans un vase cylindrique à fond couvert de chlorure de calcium, présentant une tubulure inférieure garnie de ouate, et dont l'ouverture supérieure, ayant le même diamètre que le vase, était bouchée d'un bouchon plat muni d'un tube en verre garni de ouate. Ce vase était placé dans un endroit sec, à la température de la chambre, ou bien mis dans une étuve réglée à 40°. Au bout d'un temps indiqué dans le tableau des expériences (v. tabl. IV), on diluait la culture desséchée dans un volume d'eau tel que chaque centimètre cube de dilution représentât un poids connu de culture sèche, et l'on inoculait des lapins dans la veine de l'oreille.

Tableau IV.

Action de la chaleur sur la virulence des cultures sèches.

Nos d'ordre.	AGE de la culture.	POIDS de culture *sèche* inoculée.	ACTION de la T. de :	PENDANT une durée de :	JOUR d'inoculation.	JOUR de la mort.	SURVIE.	AUTOPSIES
	jours.	grammes.	degrés.					
1	25	0,0005	20	1 mois	12 févr. 1890	25 févr. 1890	13	Tuberculose sans tubercules visibles. Hypertrophie de la rate. Bacilles foie et poumon.
2	25	0,0005	20	1 mois	12 févr. 1890	3 mars 1890	19	Congestion hepato-splénique propre à la tuberculose aiguë (type Yersin).
3	19	0,001	20	52 jours	29 avr. 1890	20 mai 1890	21	Congestion hépato-splénique propre à la tuberculose aiguë (type Yersin).
4	44	0,0005	20	2 mois	27 mars 1890	14 avr. 1890	18	Tuberculose ; innombrables bacilles du foie.
5	44	0,0005	20	2 mois	27 mars 1890	21 avr. 1890	25	Hypertrophie splénique.
6	44	0,0005	20	3 mois	23 avr. 1890	12 juin 1890	48	Rate petite. Pas d'autre lésion visible. Pas de bacilles dans les coupes du foie, de la rate et du poumon.
7	44	0,0005	20	3 mois	23 avr. 1890	29 mai 1890	34	Bacilles nombreux dans le foie.
8	25	0,001	20	13 mois + 5 j.	11 févr. 1891	14 juill. 1891	153	Pas de lésions macroscopiques. Pas de bacilles dans les coupes du foie, du poumon, de la rate.
9	25	0,001	20	13 mois + 5 j.	11 févr. 1891	19 juin 1891	128	Comme pour le précédent. Pas de bacilles (foie, rate, poumon).
10	31	0,0005	40	1 mois	15 févr. 1890	20 mai 1891	94	Ce lapin devient paralysé du train postérieur ; à l'autopsie, traînée de petits abcès caséeux de la grosseur d'une lentille, le long des apophyses épineuses vertébrales. Bacilles dans le pus d'un de ces abcès.
11	34	0,0005	40	1 mois	15 févr. 1890	20 juin 1890	125	Pas d'autres lésions macroscopiques que quelques granulations à l'angle des lobes inférieurs du poumon.
12	19	0,001	40	52 jours	29 avr. 1890	6 juin 1890	38	Congestion pulmonaire.
13	19	0,001	40	52 jours	29 avr. 1890	24 sept. 1890	148	Lapin paraplégique. Gros foie graisseux. Rate petite. Bacilles dans le foie.

(La deuxième colonne indique l'âge de la culture le jour où elle a été desséchée.)

Les cultures desséchées depuis deux mois à la température de la chambre ne présentaient aucune diminution de virulence pour les lapins inoculés avec la dose forte de 1/2 milligramme (poids sec). A partir du troisième mois, la diminution de virulence devient évidente. Au lieu de mourir treize, dix-neuf jours après l'inoculation, comme les lapins inoculés avec les cultures desséchées depuis un mois seulement, les lapins inoculés avec les cultures soumises à une dessiccation de trois mois ont survécu trente-quatre à quarante-huit jours; l'un avait de nombreux bacilles dans le foie, mais l'autre ne présentait aucune lésion macroscopique, il avait la rate petite, et l'on n'a pu trouver de bacilles dans le foie, la rate, le poumon.

Enfin, les lapins inoculés avec 0,001 milligramme de culture desséchée et à 20° depuis treize mois et demi sont morts après cent vingt-huit à cent cinquante-cinq jours, sans lésions constatables, sans bacilles. Nous retrouverons ici ce fait singulier de la mort des animaux inoculés dans le sang avec des cultures qui paraissent dénuées de virulence et environ cinq mois après l'inoculation.

A 40°, les cultures sèches présentent déjà au bout d'un mois une diminution de virulence; elles produisent des types de tuberculose qui seraient méconnaissables sans la donnée de l'inoculation antérieure, et dans lesquels il faut comprendre ces formes paralytiques que nous avons déjà signalées dans un précédent mémoire [1].

II. — TUBERCULOSE HUMAINE

I. *Action de la chaleur sur la fertilité des bacilles dilués dans l'eau distillée.* — Nous avons appliqué à l'étude de cette question le procédé qui nous a servi pour la tuberculose aviaire et dont on a lu précédemment la description. Les cultures employées étaient des cultures sur sérum que nous a remises M. Auclair, préparateur de notre laboratoire. Elles provenaient d'un cobaye inoculé avec des organes tubercu-

1. *Études sur la tuberculose expérimentale du lapin.* (*Arch. de méd. expérim.* 1er mars 1891, n° 2.)

leux humains et sacrifié peu de mois auparavant. Ces cultures n'avaient donc qu'un petit nombre de générations successives, depuis le premier ensemencement, en partant du cobaye. Les dilutions de ces cultures, après avoir subi l'action de la chaleur, étaient ensemencées sur sérum et dans du bouillon glycériné. Or, sauf avec les bacilles chauffés à 50°, tous les autres essais de culture avec des bacilles chauffés à 60° et au-dessus ont été négatifs.

La fertilité des bacilles dans le bouillon glycériné persiste après cinq, dix, quinze minutes d'exposition à la température de 50°. A cette température, le bouillon glycériné s'est montré un terrain plus favorable que le sérum pour les bacilles chauffés.

Sous l'influence de la chaleur, le bacille tuberculeux de l'homme perd donc bien plus rapidement que le bacille tuberculeux de l'oiseau la propriété de se cultiver dans le bouillon glycériné.

II. *Action de la chaleur sur la virulence des bacilles dilués dans l'eau distillée.* — A la méthode employée dans nos expériences d'inoculation de tuberculose aviaire chauffée, nous avons préféré le procédé plus laborieux, mais plus précis et plus certain des pipettes courbées à angle droit tel que nous l'avons décrit plus haut. Afin que chaque animal reçût une quantité suffisante de culture, on réunissait le contenu de trois ou quatre effilures pour une seule inoculation. Après le chauffage, les trois ou quatre pipettes étaient vidées au fond d'un même verre flambé; on ajoutait un centimètre cube d'eau stérilisée, et l'on inoculait le mélange dans l'abdomen d'un cobaye. Pour que la comparaison avec les cobayes témoins fût possible, ceux-ci étaient inoculés, également dans l'abdomen, avec le contenu d'un même nombre de pipettes remplies de la même dilution, mais non chauffées.

Le tableau V résume cette expérience :

Tableau V

Action de la chaleur sur la virulence des bacilles dilués dans l'eau distillée.

Nos D'ORDRE et poids des cobayes.	AGE de la culture	CULTURE chauffée à :	PENDANT une durée de :	JOUR d'inoculation.	JOUR de la mort.	SURVIE.	AUTOPSIES.
grammes.	jours.	degrés.	minutes.			jours.	
1. 475	34	60	5	26 juill. 1891	17 oct. 1891	83	Congestion pulmonaire. Tuberculose de la rate. Ganglions abdominaux caséeux. Bacilles rares dans les coupes du plus gros de ces ganglions. Pas de bacilles dans le foie ni dans le poumon.
2. 420	34	60	10	26 juill. 1891			Sacrifié le 13 novembre 1891. Poids ce jour-là, 540 gr. Aucune lésion.
3. 500	34	60	20	26 juill. 1891		39	Sacrifié le 20 nov. ; parait bien portant. Pèse alors 500 gr. Tuberculose du foie, de la rate, des ganglions abdominaux.
4. témoin.	34	non chauff.		26 juill. 1891	3 sept. 1891		Tuberculose du foie, de la rate. Nombreux bacilles du foie.
5. 479	25	70	1	10 juill. 1891	19 oct. 1891	101	Poids du cobaye le 28 septembre 320 gr. Pas de lésions visibles. Pas de bacilles dans le poumon ni dans le foie.
6.	25	70	2	10 juill. 1891			Tué le 19 novembre 1891. Poids ce jour-là, 630 gr. Aucune lésion.
7.	25	70	5	10 juill. 1891	13 oct. 1891		Aucune autre lésion que de la congestion pulmonaire. Pas de bacilles dans des coupes du poumon.
8.	25	70	10	10 juill. 1891	19 sept. 1891	71	Reins congestionnés. Petits kystes purulents au niveau de la grande courbure de l'estomac, dans l'épiploon. On ne trouve pas de bacilles dans le pus de ces kystes de la grosseur d'un grain de mil. Autres organes sains.
9. 450 témoin.	25	non chauff.		10 juill. 1891	29 août 1891	50	Tuberculose, foie, rate, poumons. Bacilles nombreux dans le foie.
10. 445	31	80	1	19 juin 1891			Tué le 21 nov. 1891. Tous organes sains. Le 29 sept., poids 455 gr.
11. 480	31	90	1	19 juin 1891			Tué le 21 nov. 1891. Organes sains. Le 29 sept., poids 420 gr.
12. 485 témoin.	31	non chauff.		19 juin 1891	6 août 1891	49	Foie tuberculeux. Rate hypertrophiée. Nombreux bacilles dans le poumon.
13. 425	45	100	1/2	28 mai 1891			Tué le 20 novembre 1891. Pèse alors 580 grammes. Aucune lésion.
14. 470	45	100	1	28 mai 1891			Tué le 20 nov. 1891. Pèse alors 450 grammes. Aucune lésion.
15. 570 témoin.	45	non chauff.		28 mai 1891	25 juin 1891	28	Tuberculose du foie. Rate hypertrophiée. Pleurésie. Bacilles du foie.

La 2e colonne indique l'âge des cultures le jour où on les a chauffées dans l'eau distillée.

1° On voit que la température de 60° pendant 5 minutes a suffi pour diminuer la virulence de la culture, qui n'a tué le cobaye qu'au bout de 83 jours, alors que le cobaye témoin mourait de tuberculose le 39° jour.

Chauffée pendant 10 minutes, 20 minutes, à 60°, la même culture était assez affaiblie pour ne produire chez les cobayes inoculés aucun amaigrissement au bout de 110-117 jours après l'inoculation. Ces cobayes furent alors sacrifiés. L'un d'eux était tuberculeux, l'autre avait tous les organes sains; c'était cependant celui qui avait reçu la culture chauffée pendant 10 minutes. Ce fait, qui trouble les prévisions, ne signifie pas assurément que la virulence peut s'accroître sous l'influence de la chaleur, mais seulement qu'en dehors de cet élément variable, l'action plus ou moins prolongée d'une même température, il y avait dans cette expérience des conditions non comparables qui nous ont échappé : l'animal lui-même, c'est-à-dire le cobaye, est peut-être ici la cause de l'anomalie.

2° Quatre cobayes ont été inoculés dans l'abdomen avec une culture chauffée à 70° pendant 1, 2, 5, 10 minutes. Ce dernier, inoculé avec la culture chauffée pendant 10 heures, est mort 21 jours après le cobaye témoin, sans tubercules visibles. On constatait seulement, dans l'épiploon, au niveau de la grande courbure de l'estomac, de petits kystes purulents de la grosseur d'un grain de mil. La tuberculose, à la suite d'inoculation abdominale, n'amène la mort chez le cobaye qu'après avoir produit des lésions bien plus considérables. D'ailleurs, il n'y avait de bacilles ni dans le pus de ces kystes, ni dans le poumon, le foie, la rate. La mort n'est pas ici le fait de la tuberculose.

Le cobaye inoculé avec la culture chauffée à 70° pendant 1 minute est mort 101 jours après l'inoculation, également sans lésions macroscopiques, sans bacilles, avec une rate petite. Mêmes résultats négatifs pour les deux autres cobayes.

La culture chauffée à 70° pendant 1, 2, 5, 10 minutes, n'a donc pas déterminé de tuberculose; elle avait perdu sa virulence.

3° A 100°, une demi-minute a suffi pour rendre inactive une culture qui tuait le cobaye témoin en 28 jours.

Il résulte de ces expériences qu'à 60°, température pour laquelle les cultures n'étaient plus fertiles, elles avaient conservé leur virulence, bien qu'affaiblie; la perte de virulence n'a pas encore coïncidé avec la perte de la fertilité, mais l'a suivie de près. Pour la tuberculose aviaire, l'écart était moins sensible; la fertilité et la virulence avaient disparu entre 60 et 70°. Pour l'une et l'autre variété de tuberculose, la virulence s'affaiblit à 60°, elle disparaît à 70° et au-dessus. On voit combien est prompte cette extinction de la virulence du bacille humain, puisque à 80° une minute suffit à l'obtenir avec une dose de culture qui tue le cobaye témoin en quarante-neuf jours.

Pour la tuberculose humaine aussi, nous retrouvons des cas où les animaux inoculés avec des cultures chauffées meurent indemnes de tuberculose, sans qu'on puisse expliquer la mort autrement que par une sorte d'empoisonnement. Nous avons déjà attiré l'attention sur ces faits et montré la difficulté d'une interprétation.

III. *Action de la chaleur sur la virulence des cultures sèches.* — Nous n'avons fait avec les cultures de tuberculose humaine desséchées que quelques expériences d'inoculation aux cobayes. Une certaine quantité de culture était étalée à la face interne d'un tube à essai stérilisé. Le tube, bouché à la ouate, était laissé, pendant vingt-quatre heures, dans un vase fermé, à fond couvert d'une couche de chlorure de calcium, puis plongé dans un bain de glycérine à température constante pendant un temps déterminé. Alors on délayait la couche de culture sèche au fond du tube, en versant dans celui-ci quelques centimètres cubes d'eau distillée, et on inoculait un centimètre cube de la dilution dans l'abdomen d'un cobaye. Le cobaye témoin était inoculé avec une culture desséchée dans les mêmes conditions, mais non chauffée.

Le tableau VI donne le résumé de ces expériences :

Les bacilles chauffés à sec, à 70°, pendant deux heures, six heures, sept heures, ont conservé leur virulence. Il faut

Tableau VI.

Action de la chaleur sur la virulence des cultures sèches.

Nos d'ordre.	Age de la culture.	Chauffée à la température de :	Pendant une durée de :	Jour d'inoculation.	Jour de mort.	Survie.	Autopsie.
	jours.	degrés.		1891.	1891.	jours.	
1	57	70	2 h.	28 avril	12 juill.	75	Rares bacilles dans un nodule tuberculeux du poumon.
2	—	70	3h10′	—			Tué le 20 nov. 1891. Tous les organes sont sains.
3	—	70	6h10′	—	30 juill.	63	Tubercules du poumon, du foie, grosse rate. Bacilles du poumon, mais rares. Pas de bacilles dans 2 coupes rate.
4	—	70	7 h.	—	27 juill.	90	Tuberculose du poumon, du foie. Grosse rate. Bacilles du foie. Bacilles nombreux dans le poumon.
5	—	non chauffée.		—	13 août	107	Tuberculose du foie, de la rate, du poumon. Hypertrophie de la rate.
6	42	100	1 h.	15 août	15 octob.	61	Zones de dégénérescence jaunâtres dans le foie. Rate hypertrophiée. Rares bacilles dans le foie.
7	—	100	2 h.	—			Tué le 13 nov. 1891. Rate avec des nodules caséeux et rares bacilles. Ganglions abdominaux hypertrophiés avec bacilles rares.
8	—	100	3 h.	—			Sacrifié le 20 nov. 91. Rate énorme. Abcès enkystés de la grosseur d'une noisette dans l'abdomen et le thorax. Pas de bacilles dans le pus examiné de l'un de ces abcès.
9	—	par chauffée.		—	5 sept.	21	Rate tuberculeuse. Pas de tubercules visibles dans le foie et le poumon. Tubercules microscopiques et bacilles dans le poumon.

La deuxième colonne donne l'âge des cultures le jour où on les a desséchées avant de les soumettre à l'action de la chaleur.

noter que la dose de culture inoculée était bien plus considérable que dans les inoculations de tuberculose humaine diluée dans l'eau distillée. Seul, le cobaye inoculé avec la culture chauffée pendant trois heures a résisté. Sacrifié cent six jours après l'inoculation, il ne présentait aucune lésion.

A 100°, le chauffage à sec pendant une heure a diminué la virulence de la culture, qui n'a tué le cobaye inoculé qu'au bout de soixante et un jours, alors que le témoin mourait le vingt et unième jour. Après deux et trois heures de chauffage, la virulence s'est encore affaiblie, mais sans s'éteindre. La culture chauffée pendant trois heures déterminait chez le cobaye une tuberculose abdominale avec des foyers caséeux enkystés que l'on observe particulièrement dans les formes les plus lentes de la maladie.

III. — NÉCRO-TUBERCULOSE.

Action des cultures tuées par la chaleur sur l'organisme du lapin. — Mort par toxémie ou par nécro-tuberculose. — Le résumé de nos expériences sur l'action de la chaleur de 50° C. à 70° C. pourrait être ainsi formulé pour la tuberculose aviaire.

A 50°, pendant 10 à 15 minutes, les cultures conservent leur fertilité et leur virulence.

A 60°, pendant 10 à 15 minutes, les cultures restent fertiles, mais se développent lentement ; elles tuberculisent encore les lapins, mais elles diminuent de virulence.

A 70° et au-dessus, pendant une minute, pour les ensemencements, les cultures ont perdu leur fertilité ; pendant quinze minutes pour les inoculations, et à la dose de 0,001 milligramme (poids sec), elles ne donnent plus la tuberculose aux lapins, elles ont perdu leur virulence. Toutefois, inoculées dans le sang, elles peuvent encore provoquer la mort des lapins, soit par leur toxicité, soit par un autre mécanisme. Elles peuvent aussi, quoique ayant perdu toute fertilité et toute virulence à faible dose, provoquer, si on les inocule dans le tissu cellulaire ou dans le péritoine, à dose massive, tantôt un abcès ou une tumeur caséeuse, ou même une tuberculose de surface semblable, en apparence, à la tuberculose vraie.

Nous retrouvons ici le fait récemment énoncé par Prudden, Maffucci, Straus et Gamaléia qui, ces derniers surtout, dans de curieuses expériences où la mort du bacille de Koch était cent fois sûre, ont réalisé à volonté ou des lésions locales ou une intoxication par la voie sanguine.

Straus et Gamaléia ont usé de la tuberculose humaine. Nous nous sommes servis de la tuberculose aviaire et du lapin et nous avons vu les mêmes faits.

Déja, dans une publication antérieure, l'un de nous, en collaboration avec M. Martin, a attiré l'attention sur l'action toxique, à longue échéance, des cultures tuberculeuses en montrant que des lapins, vaccinés avec succès contre la culture la plus virulente, succombaient néanmoins après de très longs mois, à une néphrite chronique interstitielle. Ou bien, encore, l'action toxique des cultures s'exerce beaucoup plus promptement : sur douze lapins vaccinés par exemple, deux mouraient de très bonne heure après la quatrième ou cinquième inoculation de culture peu virulente, alors que tous les autres lapins de la série résistaient admirablement. Or l'autopsie de ces lapins était toujours négative, tous les organes étaient sains, et c'est à peine si la recherche la plus attentive décelait, dans la rate ou le foie, la présence de quelques bacilles qui n'avaient provoqué aucune réaction cellulaire.

On peut donc, avec les cultures de tuberculose aviaire ou humaine, vivantes ou mortes, provoquer à volonté tel phénomène pathologique : une intoxication rapide sans lésions apparentes ou une intoxication lente avec néphrite et cardiopathie secondaire, une tuberculose classique plus ou moins localisée ou plus ou moins généralisée selon le lieu d'inoculation et la dose, ou même enfin un petit abcès local, abcès caséeux ou rempli de pus homogène.

Mais ce qui distingue essentiellement les résultats expérimentaux obtenus avec les cultures vivantes de ceux obtenus avec les cultures mortes, c'est que les tuberculoses ou les abcès, produits par ces dernières, ne sont pas transmissibles. Les bacilles, injectés en masse, ont provoqué les réactions cellulaires habituelles, mais sur place seulement ; car la chose n'a point échappé à MM. Straus et Gamaléia. Ce n'est donc

pas, à proprement dire, une tuberculose qu'on a provoquée, le caractère essentiel de celle-ci étant la virulence et la transmissibilité; ce n'est point davantage une pseudo-tuberculose, ce mot étant justement réservé aux produits d'apparence tuberculeuse, mais qui n'ont rien à voir avec le bacille de Koch, telles que les lésions produites par le bacille de Malassez et Vignal. Nous croyons que le mot de *nécro-tuberculose* convient pour désigner les réactions cellulaires des tissus vivants contre le bacille tuberculeux, mort et n'agissant que comme un corps étranger spécial par la qualité de ses protéines. Voici des expériences qui montrent l'influence capitale de la dose injectée dans le péritoine, pour la production d'une nécro-tuberculose.

Expérience I. — Le 16 février 1891, on place sur un verre de montre le produit de deux cultures de tuberculose aviaire sur gélose : l'une âgée de 65 jours, l'autre de 13 jours. Le poids à l'état humide est de 0,078 mill. On dilue avec soin cette masse de culture dans une quantité d'eau telle que chaque centimètre cube représente 0,012 mill. de culture, soit 6 cc. En réalité, on emploie 8 cc. d'eau pour compenser la perte d'eau due au mouillage des tubes ou à l'évaporation. On verse la dilution, à l'aide d'une pipette, dans le tube de platine utilisé déjà dans les expériences 1 et 2. On plonge le tube dans un bain à 70° pendant 20 minutes. Puis, avec la dilution de culture chauffée, on inocule 3 lapins dans l'abdomen. Le premier reçoit 1 cc., soit 0,012 mill.; le second 1 cc. et demi, soit 0,018 mill.; le troisième 3 cc., soit 0,036 mill. de culture.

Le premier lapin, inoculé avec 0,018 mill. de culture chauffée, est mort le 8 juin 1891, 112 jours après l'inoculation. A l'autopsie, on trouve de la pneumonie d'un lobe; la rate est petite, les autres organes paraissent sains. On a ensemencé, avec les viscères, des tubes d'agar qui ont donné des cultures ayant les caractères des cultures de la septicémie du lapin. Des pesées successives ont montré que l'animal n'a pas notablement perdu de poids, depuis le jour de l'inoculation. Ces pesées ont donné :

2 800 grammes, le 16 février (1891).
2 950 — le 19 février.
2 970 — le 9 mars.
3 140 — le 20 mars.
2 660 — le 8 juin.

Le second lapin inoculé avec 0,018 mill.; de culture chauffée a été sacrifié le 6 novembre 1891, 264 jours après l'inoculation. C'est un lapin

énorme. A l'autopsie, on ne constate qu'un petit nodule au point d'inoculation. Les pesées ont donné :

2 350 grammes le 16 février.
2 430 — le 19 février.
2 820 — le 5 mars.
2 980 — le 19 mars.

Le troisième lapin, inoculé avec 0,036 mill. de culture chauffée est sacrifié aussi le 6 novembre 1891. Il existe une poche abcédée, de la grosseur d'un œuf de pigeon, adhérente à la paroi abdominale au niveau du point d'inoculation, libre d'adhérences en tous les autres points, flottant dans la cavité péritonéale au-devant des intestins. Les ganglions mésentériques sont hypertrophiés. Quelques-uns, à la coupe, laissent échapper du pus dans lequel on trouve des bacilles fragmentés ou non, bien colorables par la méthode d'Ehrlich. — 5 à 6 nodules jaunâtres de la grosseur d'un pois existent à la surface du foie. Les coupes d'un de ces nodules examinées au microscope, après coloration par la méthode d'Ehrlich, ne montrent pas de bacilles. Il s'agit de petits abcès entourés d'une coque fibreuse, dont une partie est libre à la surface du foie et l'autre partie empiète sur le parenchyme hépatique.

A notre avis, la présence des bacilles ne suffit pas, dans ce cas, pour affirmer la tuberculose. Ces bacilles peuvent être les bacilles injectés au moment de l'inoculation et ayant agi comme corps étrangers irritants. Pour affirmer que ces bacilles étaient vivants, il eût fallu les inoculer à un autre lapin et le tuberculiser à l'aide de cette inoculation. Cette expérience n'a pas été faite.

D'ailleurs, les pesées suivantes montrent que le lapin n'a pas subi d'amaigrissement.

Poids, le 16 février, 2 400;
Le 19 février, 2 550;
Le 5 mars, 2 390;
Le 20 mars, 2 475;
Le 5 novembre, 3 140.

Expérience II. — Le 10 février 1891, on inocule, dans l'abdomen, un lapin pesant 2 400 gr. avec une masse de culture de 60 à 65 jours, pesant à l'état humide 0,184 milligr. et qu'on a préalablement diluée dans 10 cc. d'eau distillée et fait chauffer à 70° pendant une demi-heure, à l'aide du procédé employé dans les expériences précédentes.

Il est sacrifié le 5 novembre 1891. Il pèse alors 2 930 gr. On trouve dans l'abdomen quelques ganglions hypertrophiés dont il sort, à la coupe, un pus crémeux. Une petite masse caséeuse, de la grosseur d'un pois, adhère à la surface de la rate. Les autres organes sont sains.

Expérience III. — Le 20 février 1891, on recueille le produit de 8 cultures de tuberculose aviaire sur gélose glycérinée et âgées de

moins de 2 mois. La masse de culture placée sur un verre de montre pèse, à l'état humide, 0,361 mill. qu'on dilue dans 10 cc. d'eau distillée stérilisée. On fait chauffer pendant une demi-heure à 70°, en se servant du tube de platine indiqué précédemment. On inocule la dilution chauffée dans le péritoine d'un lapin pesant 2120 gr. Le lapin pèse, le 5 mars, 1 940 gr. Il meurt le 18 mars, son poids est alors de 1 250 gr.

A l'autopsie, foie criblé de tubercules miliaires, quelques-uns de plusieurs millimètres de diamètre, rate peu hypertrophiée. Péritoine poisseux. Gros reins, blanchâtres à la surface.

Innombrables bacilles dans le foie, surtout au voisinage de la capsule, mais se retrouvant aussi groupés en îlots très fournis à l'intérieur du parenchyme.

II

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE
DE LA BRONCHOPNEUMONIE
CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT

Par M. le Dr **NETTER**
Professeur agrégé, Médecin des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE PARIS)

I. — PNEUMONIE LOBAIRE ET BRONCHOPNEUMONIE

L'étude des inflammations aiguës du poumon nous paraît être un des plus précieux témoignages de l'esprit de suite qui, quoi qu'on dise, préside aux recherches médicales. De tous temps, les médecins ont été frappés de la diversité d'allures de ces affections. Au début, ils n'avaient à leur disposition que la constatation des *phénomènes fonctionnels* et *généraux*, et déjà ils distinguaient la pneumonie et la fausse péripneumonie, *peripneumonia notha.*

A mesure que les progrès de la science mettent à leur portée de nouveaux moyens d'enquête, ils les appliquent à ce point particulier, et l'*anatomie pathologique*, *macroscopique* d'abord, puis *microscopique*, rend plus tranchées les différences entre la pneumonie lobaire fibrineuse et la pneumonie lobulaire, catarrhale, la bronchopneumonie. Les recherches de M. Charcot et de ses élèves marquent le point culminant de cette période. La bronchopneumonie est avant tout sous la dépendance de la bronchite, et ses deux lésions essentielles,

le nodule péribronchique et la splénisation, sont consécutives à cette altération des bronches.

Les *recherches bactériologiques* ont ouvert un nouveau champ d'étude et les maladies inflammatoires des poumons n'ont pas tardé à susciter de nombreux travaux. Les uns ont cru y trouver les éléments d'une différenciation plus accusée encore; d'autres, au contraire, ont pensé que ces recherches diminuaient la séparation et ont été amenés à croire les maladies moins distinctes.

La vérité nous paraît être entre ces deux opinions. L'*étude bactériologique des pneumonies et des bronchopneumonies ne permet pas à elle seule de séparer les deux maladies, et pour leur distinction elle a certainement moins d'utilité que l'anatomie pathologique et la pathologie expérimentale*. D'un autre côté, *la bactériologie nous permet de tracer d'une manière plus précise les limites de la pneumonie franche et elle nous donne des renseignements de la plus haute importance sur la pathogénie des bronchopneumonies.*

La bactériologie nous a appris que la pneumonie lobaire est toujours sous la dépendance d'une seule espèce microbienne, le pneumocoque lancéolé encapsulé, de Talamon et Fraenkel, microbe qui peut exister à l'état normal dans la salive des sujets sains où l'a vu le premier M. Pasteur. Les propriétés biologiques de ce microbe expliquent un certain nombre des traits les plus spéciaux de l'évolution de la pneumonie franche.

Au début l'unicité de la pneumonie lobaire avait été contestée par les bactériologistes. Les travaux de Friedlaender et surtout de Weichselbaum avaient fait admettre que plusieurs espèces microbiennes pouvaient donner naissance à une pneumonie lobaire, et cette opinion a encore reçu l'appui récent de Jurgensen[1]. Il est généralement accepté aujourd'hui que *la pneumonie lobaire vraie dépend toujours du pneumocoque.* On trouve constamment ce microbe si l'on examine assez à temps le poumon et si l'on se place dans les conditions nécessaires à sa culture. Nous l'avons trouvé, sans une seule excep-

1. JURGENSEN, *Die Croupöse Pneumonie. Ziemssen's Handbuch,* 1887.

tion, dans une série de 66 pneumonies étudiées depuis 1886. De même Fraenkel, Monti, Gamaleïa, Guarneri, Paletta, Banti, Klemperer, Prudden n'ont encore jamais examiné de pneumonie lobaire vraie sans y trouver le pneumocoque. Ainsi la bactériologie nous montre l'unicité de la pneumonie lobaire, sa relation constante avec le pneumocoque lancéolé, encapsulé.

La bronchopneumonie, affection qui, par l'irrégularité de sa marche, contraste avec l'allure cyclique de la pneumonie lobaire, qui survient généralement à titre de complication au cours de maladies diverses, n'ayant guère de commun que la tendance à déterminer la bronchite; la bronchopneumonie ne devait pas avoir cette unité d'origine microbienne. La bactériologie a confirmé ces inductions. *La bronchopneumonie peut relever de microbes différents.* Seulement, parmi ces microbes, peut trouver et trouve souvent place le pneumocoque.

La constance du pneumocoque dans la pneumonie, la pluralité d'origine microbienne dans la bronchopneumonie sont les éléments distinctifs que la bactériologie permet de reconnaître dans l'histoire des inflammations pulmonaires.

Nous avons depuis longtemps consacré plus particulièrement notre temps à l'étude bactériologique des inflammations du poumon.

Nous avons eu récemment l'occasion de faire connaître nos recherches sur la pneumonie et le pneumocoque[1] : nous voulons aujourd'hui indiquer les résultats auxquels nous a amené l'étude de 95 bronchopneumonies. A plusieurs reprises déjà, du reste, nous avons été amené à indiquer nos opinions sur la matière[2].

1. Netter, *Le Pneumocoque. Archives de médecine expérimentale,* 1890.
2. Netter, *Microbes pathogènes de la bouche. Revue d'hygiène,* 1889. — *Société médicale des hôpitaux,* 1889, p. 330. — *Société médicale des hôpitaux,* 1890, p. 91.

II. — TRAVAUX ANTÉRIEURS A 1887.

Nous ne pouvons tenir compte, pour établir la nature microbienne des bronchopneumonies, que de travaux très récents. Il ne suffit pas, en effet, que leurs auteurs aient simplement recherché les microbes sur les coupes ou les frottis de lamelle. Nous ne saurions même utiliser les travaux dans lesquels il a été fait des cultures, mais en employant seulement la méthode des inoculations par piqûre ou même les plaques de gélatine.

L'un des microbes le plus souvent observés dans la bronchopneumonie, le pneumocoque, ne se développe qu'à une température voisine de celle du corps humain, et pour l'isoler par la méthode des cultures sur milieux solides force est de recourir à la gélose peptonisée; et encore celle-ci doit-elle réaliser certaines conditions.

Les raisons que nous venons de faire connaître nous amènent ainsi à n'accorder qu'une mention assez brève à tous les travaux qui de 1872 à 1886 ont été consacrés à ce sujet.

Oscar Wyss[1], dans son remarquable article sur la bronchopneumonie catarrhale, insiste sur le rôle important des microbes dans l'étiologie des bronchopneumonies. Il a constaté l'existence de micrococques dans nombre d'observations de bronchopneumonies compliquant la rougeole et la coqueluche. Il donne même trois dessins montrant les micrococques dans les bronches, et les vaisseaux pulmonaires, autour des vaisseaux, dans les espaces lymphatiques, et enfin dans l'intérieur des alvéoles.

A l'époque où paraissaient ces recherches, il ne pouvait encore être question de déterminations génériques, pas plus que dans les recherches plus anciennes consacrées par Buhl[2] à l'étude des bronchopneumonies de la diphtérie, de la rougeole, de l'influenza, de la fièvre typhoïde; par Ivanowsky[3], à celle de la bronchopneumonie variolique.

1. O. Wyss, *Catarrhal Pneumonie in Handbuch der Kinderkrankheiten* III, 1878.
2. Buhl, *Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht*, 1872.
3. Ivanowsky, *Centralblatt fur medicinische Wissenschaft*, 1876.

Wyss laisse à l'avenir le soin de décider si les différences que présente l'évolution des bronchopneumonies dépendent de la nature différente de ces microbes, de la modalité variable de la marche ou de la qualité de la maladie initiale.

M. Babes[1] signale en 1880 la présence dans les poumons des rubéoleux d'un microcoque arrondi, très souvent uni en diplocoques et en chaînettes, microbe qui existait également dans le sang et les sécrétions catarrhales, et dans lequel il croit voir l'agent même de la rougeole.

Les recherches de Friedlaender et de Talamon, qui en 1883 indiquent les caractères du microbe de la pneumonie lobaire, sollicitent l'attention des observateurs et les amènent à rechercher le pneumocoque dans les foyers broncho-pneumoniques.

M. Cornil[2], en 1884, a signalé sa présence dans deux bronchopneumonies ayant compliqué la fièvre typhoïde et la rougeole. Lumbroso[3], en 1884, annonce l'avoir retrouvé dans un cas de bronchopneumonie rubéolique. Massalongo[4], en 1885, dit l'avoir retrouvé constamment dans les bronchopneumonies aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte ou le vieillard, tant dans les formes primitives que dans celles qui compliquent la rougeole, la scarlatine, la diphtérie. Mais ces affirmations n'ont pour base que des examens microscopiques qui leur ont fait voir dans le poumon des diplocoques allongés souvent entourés d'une capsule. Les auteurs assimilent ces microbes aux organismes trouvés par Friedlaender et par Talamon, sans se douter que ces auteurs ont isolé deux microbes absolument différents, ainsi que devait l'établir Fraenkel.

Dans les recherches de Thaon[5] et de Tobeitz[6], il ne s'agit encore que d'examens microscopiques.

Nous devons une mention toute particulière aux recherches

1. Cornil et Babes, *La rougeole et la pneumonie consécutive à la rougeole Archives de physiologie*, 1883.

2. Cornil, *Journal des connaissances médicales*, 3 juillet 1884.

3. Lumbroso, *Sur la présence des microcoques pneumoniques dans la bronchopneumonie de la rougeole. Société anatomique*, 1884.

4. Massalongo, *De l'étiologie des processus pneumoniques aigus. Société anatomique*, 1885.

5. Thaon, *A propos des bronchopneumonies de l'enfance et de leurs microbes. Revue de médecine*, 1885.

6. Tobeitz, *Die Morbillen Archiv. f. Kinderheilkunde*, 1887. VIII.

entreprises par M. Darier pour élucider la nature bactériologique de la bronchopneumonie diphtérique.

Dans sa thèse inaugurale soutenue au début de 1885, M. Darier[1] n'apporte que des résultats d'examens microscopiques. Ceux-ci lui ont montré dans les alvéoles pulmonaires des microcoques et des bâtonnets. Ces organismes sont décrits avec beaucoup de détails. Les premiers ont l'aspect de petits grains ronds ayant 0μ,50 à 0μ,66 de diamètre, et forment souvent des chaînettes ayant jusqu'à 20 et 30 grains. Cette variété est la plus largement représentée; elle a été trouvée dans tous les cas. D'autres microcoques ont une forme ovoïde et sont unis le plus souvent en diplocoques, rarement en chaînettes de 4. Leur diamètre longitudinal est de 1μ,3 ; le transversal, de 0μ,75. Ils rappellent absolument le pneumococcus ellipsoïde de Friedlaender, le coccus lancéolé ou en grain de blé de Talamon. L'auteur ne les a jamais vus entourés d'une capsule bien limitée, mais parfois d'un cercle plus pâle et non colorable. Enfin les bacilles, plus rares et moins constants que les microcoques, forment de petits groupes d'une dizaine ou d'une vingtaine au plus. Ils sont très ténus, souvent incurvés, terminés par des extrémités arrondies. M. Darier fait ressortir l'analogie de ces trois microbes avec trois espèces décrites et pense avoir trouvé dans la bronchopneumonie diphtérique le streptocoque pyogène de Rosenbach, le pneumocoque de Friedlaender-Talamon et le bacille diphtérique de Loeffler.

Ces recherches basées sur l'étude microscopique de onze cas de bronchopneumonie diphtérique manquaient du contrôle des cultures et des inoculations. La même année, M. Darier venait combler cette lacune dans un travail basé sur l'étude de quatre cas nouveaux. Voici les résultats principaux de ce mémoire, qui paraît avoir passé inaperçu[2]. M. Darier a isolé dans les quatre cas le streptococcus pyogenes. Deux fois ce microorganisme existait dans le foyer pulmonaire avec les staphylocoques pyogenes aureus et albus. Trois fois enfin l'auteur a trouvé le bacille diphtérique, dont il a obtenu une fois des

1. Darier, *De la bronchopneumonie dans la diphtérie*. Thèse de Paris, 1885.
2. Darier, *Les microbes de la bronchopneumonie diphtérique*, *Société de biologie*, 1885.

cultures sur le sérum peptonisé et sucré. La nature de tous ces microbes rencontrés par M. Darier a été établie de la façon la plus rigoureuse aussi bien par les caractères des cultures sur divers milieux que par les inoculations, et on doit tenir un grand compte de ce travail relativement ancien. L'auteur n'a pas trouvé dans ses cultures de pneumocoque. Nous verrons du reste que celui-ci est rarement présent dans la bronchopneumonie diphtérique.

L'année suivante, Pipping publiait les résultats de recherches entreprises dans le laboratoire de Friedlaender et portant sur 14 cas de bronchopneumonie dont il ne spécifie pas les caractères ni l'origine.

Pipping a eu recours à des cultures qui lui ont montré trois fois sur quatorze le bacille encapsulé de Friedlaender, qui deux fois n'existait pas à l'état pur[1]. Dans cinq autres cas, l'auteur a trouvé des microbes ovoïdes entourés d'une capsule qu'il n'a pu cultiver. Pipping a eu seulement recours aux cultures sur gélatine. Il lui était de cette façon impossible de cultiver le pneumocoque encapsulé lancéolé, qui existait sans doute dans les cas où il a vu les coccus ovoïdes capsulés. On ne peut même affirmer que le pneumocoque ait été absent dans les cas où il a isolé par la culture le pneumobacille.

Nous sommes ainsi arrivé au travail de Weichselbaum qui contient les premières observations utilisables pour l'étude de la bactériologie des bronchopneumonies.

Nous aurons l'occasion d'analyser ce travail, dont l'importance est aussi grande pour l'histoire de la bronchopneumonie que pour celle de la pneumonie. On y trouve formulée nettement la doctrine de la multiplicité d'origine des bronchopneumonies, dans lesquelles Weichselbaum a rencontré isolément ou simultanément chacune des espèces suivantes :

Pneumocoque,
Streptocoque ;
Staphylocoques ;
Pneumobacille encapsulé.

1. Pipping, *Kapselkokken bei der Bronchopneumonie. Fortschritte der Medicin*, 1886.
2. Weichselbaum, *Ueber die Aetiologie der acuten Lungen und Rippenfellentzündungen* (*Wiener medicinische Jahrbücher*, 1886).

Depuis le mémoire de Weichselbaum, des travaux assez nombreux ont vu le jour sur le même sujet, les uns confirmant la manière de voir du professeur viennois, les autres tendant à établir l'influence exclusive du streptocoque dans les bronchopneumonies ou tout au moins dans certaines bronchopneumonies. Parmi ces derniers, il convient de signaler en particulier la thèse de M. Mosny[1], basée sur un nombre respectable d'ohservations, et dont nous nous plaisons à constater la valeur, bien que le présent travail nous amène à combattre quelques-unes de ses conclusions. M. Mosny pense que la bronchopneumonie lobulaire, la vraie bronchopneumonie, dépend toujours du streptocoque pyogène; que le pneumocoque peut donner naissance à une bronchopneumonie pseudo-lobaire qui se rapproche plus de la vraie pneumonie lobaire que de la bronchopneumonie classique.

III. — MATÉRIEL ET TECHNIQUE-DIVISION.

Nos recherches ont porté sur 95 cas de bronchopneumonies : 53 se rapportent à des adultes ou des vieillards, 42 à des enfants la plupart en bas âge. *Nous avons opéré sur les poumons recueillis à l'autopsie, et nos examens ont toujours porté, dans chaque cas, sur plusieurs parties atteintes à des degrés différents.*

Il n'est point besoin, croyons-nous, d'insister sur l'utilité et même la nécessité de cette manière de faire. *Les examens multiples sont impossibles lorsque l'on s'adresse au suc retiré du poumon du vivant du malade*, et nous n'avons jamais eu recours à cette dernière méthode, qui est cependant en faveur auprès de certains médecins.

La date relativement tardive des autopsies a bien ses

1. Nous n'avons tenu compte ici que des cas dans lesquels il a été fait un examen complet. Nous avons ainsi éliminé un certain nombre de bronchopneumonies dans lesquelles la présence du pneumocoque a été établie par l'examen microscopique et les résultats des inoculations; mais dans lesquelles n'ont pas été faites les cultures qui seules auraient établi la présence exclusive ou prépondérante de ces microbes. Nous n'avons pas cru non plus devoir faire entrer dans cette statistique les cas de pneumonie lobaire dans lesquels nous avons trouvé des hépatisations partielles dans le poumon opposé.

inconvénients ; mais ils sont largement compensés par l'avantage de connaître ainsi les points où se font les prélèvements.

Du reste, les agents habituels des bronchopneumonies diffèrent des micro-organismes qui peuvent se développer dans le poumon du fait du processus de putréfaction, et après examen microscopique et culture l'erreur n'est pas possible.

Nous n'avons pas besoin d'entrer dans de longs détails sur notre technique.

Les examens sur lamelles ont toujours été multipliés. Pour la coloration nous avons eu recours à la solution de violet de gentiane dans l'eau d'aniline. Une partie de ces lamelles a été ultérieurement traitée par la méthode de Gram, une autre par l'eau acidulée.

L'examen microscopique ne peut fournir que des renseignements incomplets. Plusieurs fois les cultures nous ont montré des colonies nombreuses de pneumocoques dans des points où il nous avait été impossible de trouver des pneumocoques sur les lamelles. Dans certaines bronchopneumonies dont les cultures montraient des colonies très riches de streptocoques à chaînettes très longues, nous n'avons trouvé quelquefois sur les lamelles que de petits grains ronds simplement groupés par deux. Nous pourrions multiplier les exemples.

Pour les cultures, nous nous sommes toujours servi de tubes de gélose nutritive ensemencés par stries. En multipliant le nombre de ces tubes, on arrive aisément à cultiver et à séparer les microbes des bronchopneumonies. Nous avons trouvé ce procédé bien supérieur aux plaques de Petri, qui laissent souvent transsuder un peu de sérosité. Cette sérosité se répand ensuite à la surface et amène la confusion des colonies. Les colonies isolées à la surface de nos tubes ont été dans tous les cas transportées sur les divers milieux nutritifs, et la détermination de l'espèce n'a jamais été prononcée qu'en connaissance de cause absolue.

Il nous paraît inutile de décrire ici les caractères des espèces bactériennes trouvées : pneumocoque, bacille encapsulé de Friedlaender, streptococcus pyogenes, staphylococcus pyogenes aureus et albus. Dans presque tous les cas l'inoculation a été faite quand nous avons eu affaire au pneumocoque.

Nous l'avons le plus souvent négligée dans les cas où le streptococcus pyogenes nous apparaissait avec des caractères de forme et de culture qui ne nous paraissaient pas équivoques; mais nous avons pu maintes fois nous assurer que le streptocoque inoculé dans l'oreille ou dans le sang se comportait comme le streptocoque pyogène. — Les cas où nous avons trouvé le bacille encapsulé ont tous été contrôlés par l'inoculation, et les effets ont été ceux que donne l'inoculation des cultures de bacille encapsulé de Friedlaender. Pour les staphylocoques nous avons toujours eu recours aux ensemencements de gélatine, et nous n'avons prononcé le mot de staphylococcus pyogenes albus que dans les cas où le microbe en grappe liquéfiait ce milieu. Dans un certain nombre de nos observations, d'autres espèces microbiennes ont été trouvées, quelques-unes cultivables et isolables sur les milieux usuels. Nous négligerons ici ces microbes, dont nous avons lieu de tenir la présence pour insignifiante et souvent posthume.

Nous ne contestons pas la possibilité de l'intervention d'autres espèces microbiennes dans les bronchopneumonies. Nous n'avons pas rencontré pour notre compte le bacillus pneumonicus agilis de Schou[1] (Neumann), au moins à l'état isolé, le bacille de la septicémie du lapin (Mosler et Grawitz[2]) ni le bacillus pneumonicus de Klein[3].

Nous avons pensé qu'il était préférable d'étudier séparément les bronchopneumonies de l'adulte et de l'enfant. Ce sera l'objet des deux chapitres suivants. Après cela nous traiterons de l'origine des agents pathogènes, de l'étiologie et de la pathogénie des bronchopneumonies.

IV. — BRONCHOPNEUMONIES DE L'ADULTE

Nous nous proposons dans ce chapitre d'examiner les divers enseignements que comporte l'analyse de 53 observations de bronchopneumonies chez l'adulte.

1. Neumann, *Zur Kenntniss des Bacillus pneumonicus agilis. Zeitschrift fur klinische Medicin*, 1887, XIII.
2. Mosler, *Ueber ansteckende Formen von Lungenentzündung* (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1889).
3. Klein, *Ein Beitrag zur Aetiologie der croupösen Pneumonie. Centralblatt fur Bacteriologie*, 1889, et *Reports of the medical officer*, 1889.

Nous recherchons d'abord la *fréquence relative des diverses espèces microbiennes et de leurs associations*. Ce point établi, nous demanderons à nos observations une réponse à la question suivante : *la forme anatomique de la bronchopneumonie est-elle subordonnée à la nature microbienne?*

Cela fait, nous verrons dans quelles circonstances ont apparu les bronchopneumonies, et nous nous inquiéterons de savoir *si certaines maladies initiales appellent de préférence le concours de microbes déterminés*. A ce propos, nous aurons l'occasion de traiter plus particulièrement la nature des bronchopneumonies de l'érysipèle, des maladies des reins, de la grippe.

Nous terminerons ce chapitre en *comparant nos résultats avec ceux qui sont fournis par l'analyse des travaux des autres auteurs*.

Nos observations reposent exclusivement sur des examens à l'autopsie. Il nous est impossible d'en tirer des éléments au sujet de l'influence que la nature microbienne peut exercer sur la marche de la bronchopneumonie et sur les éléments que cette étude peut fournir au pronostic. Nous espérons que des travaux ultérieurs fixeront cette influence.

1° *Fréquence relative des microbes.*

39 bronchopneumonies ne renfermaient qu'une seule espèce microbienne, soit :

Le pneumocoque	15
Le streptocoque	12
Le bacille encapsulé	9
Les staphylocoques pyogènes	3

14 bronchopneumonies renfermaient en même temps plusieurs espèces microbiennes :

Le pneumocoque	associé aux staphylocoques	5
—	au streptocoque	3
—	au bacille encapsulé	2
—	aux staphylocoques et au streptocoque	2

Le streptocoque associé au staphylocoque	1
— staphylocoque et au bacille encapsulé	1

Le pneumocoque vient en premier rang comme fréquence. Cette prépondérance est encore bien plus marquée si l'on ajoute aux cas où il existe seul ceux dans lesquels nous l'avons trouvé associé à d'autres espèces microbiennes, tout en ayant le rôle principal. Nous arrivons ainsi au chiffre de 27 sur 53. *Il paraît ainsi déterminer à lui seul moitié des bronchopneumonies de l'adulte.*

Immédiatement après lui se place le streptocoque, que nous trouvons douze fois isolé, sept fois associé.

Le bacille encapsulé, rencontré neuf fois à l'état isolé dans les bronchopneumonies, a été vu trois fois associé à d'autres espèces.

Les staphylocoques pyogènes existent bien rarement à l'état isolé dans un foyer bronchopneumonique. En revanche *on les voit plus souvent coexister avec d'autres espèces.* Nous les avons vus ainsi dans neuf cas, alors qu'ils n'ont été trouvés seuls que trois fois.

2° *Relations entre les microbes pathogènes et la forme de la bronchopneumonie.*

Nous avons cherché si la forme anatomique de la bronchopneumonie est sous la dépendance de l'espèce microbienne qui la détermine.

Nos 53 bronchopneumonies peuvent se répartir dans les 6 catégories suivantes :

Noyaux multiples disséminés dans les 5 lobes	25
Noyaux disséminés présentant un caractère confluent dans un ou plusieurs lobes	9
Noyaux volumineux multiples	2
Noyau volumineux unique	4
Bronchopneumonie pseudolobaire	7
Splénisation	6

Voyons la composition microbienne dans chacune de ces catégories :

A. — *Noyaux multiples petits disséminés.*

Pneumocoque	12
Streptocoque	6
Staphylocoques	2
Pneumocoque + staphylocoque	2
Pneumocoque + staphylo + streptocoque	1
Pneumocoque + streptocoque	1
Streptocoque + staphylocoque + bacille encapsulé	1

B. — *Noyaux multiples disséminés présentant un caractère de confluence dans un ou plusieurs lobes.*

Pneumocoque + staphylocoque	3
Pneumocoque	2
Pneumocoque + streptocoque	1
Bacille encapsulé	3

C. — *Noyaux volumineux multiples.*

Bacille encapsulé	1
Pneumocoque + bacille encapsulé	1

D. — *Noyau volumineux unique.*

Bacille encapsulé	2
Streptocoque	1
Pneumocoque + streptocoque + aureus	1

E. — *Bronchopneumonie pseudolobaire.*

Bacille encapsulé	2
Streptocoque	3
Pneumocoque	1
Pneumocoque + streptocoque	1

F. — *Splénisation.*

Streptocoque	2
Staphylocoque	1
Streptocoque et staphylocoque	1
Bacille encapsulé	1
Pneumocoque et bacille encapsulé	1

Les tableaux qui précèdent ne témoignent guère d'une

influence bien nette de la nature microbienne sur la forme anatomique des bronchopneumonies. L'enseignement est encore plus marqué si nous parcourons les tableaux suivants, dans lesquels le groupement a pour point de départ la nature du microbe :

A. — *Bronchopneumonies exclusivement à pneumocoques.*

Noyaux multiples	12
Noyaux multiples confluents dans un lobe	2
Bronchopneumonie pseudolobaire	1

B. — *Bronchopneumonies exclusivement à streptocoques.*

Noyaux multiples	6
Noyau volumineux unique	1
Bronchopneumonie pseudolobaire	3
Splénisation	2

C. — *Bronchopneumonies exclusivement à bacille encapsulé.*

Noyaux multiples confluents dans un lobe	3
Noyaux volumineux multiples	2
Noyau volumineux unique	1
Bronchopneumonie pseudolobaire	2
Splénisation	1

D. — *Bronchopneumonies exclusivement à staphylocoques.*

Noyaux multiples disséminés	2
Splénisation	1

Il n'y a pas de relation bien définie entre les deux termes, *et les diverses formes anatomiques peuvent être amenées par chaque espèce microbienne.*

On ne saurait, en tout cas, établir une relation constante entre le pneumocoque et les formes pseudolobaires de la bronchopneumonie. Le pneumocoque détermine parfaitement des bronchopneumonies lobulaires ; et si on n'envisage que les bronchopneumonies de l'adulte, la bronchopneumonie à pneumocoques est certainement plus souvent lobulaire que pseudo-lobulaire, ou même à gros noyaux. Dans une de nos observations, les noyaux avaient à peine le volume d'un

grain de chènevis, et dans plusieurs autres leurs petites dimensions sont signalées de la façon la plus précise. Des faits anatomiques et cliniques établissent l'existence d'une bronchite capillaire[1] où le pneumocoque est le seul agent pathogène décelable.

Le *streptocoque pyogène* n'est pas chez l'adulte l'agent pathogène le plus fréquemment en cause dans la bronchopneumonie. Nous ne l'avons vu à l'état de pureté que 12 fois, contre 15 bronchopneumonies à pneumocoques. La forme anatomique le plus souvent relevée est la forme lobulaire à petits noyaux. Mais nous avons trouvé une fois un noyau unique plus gros qu'une mandarine et où n'existait que le streptocoque, et trois fois des lésions confluentes limitées aux lobes inférieurs.

Le *bacille encapsulé de Friedlander* a été rencontré par nous dans 9 cas à l'état de pureté. Les bronchopneumonies déterminées par ce microbe ont les caractères les plus différenciés : *elles sont le plus souvent à gros noyaux, et 5 fois elles étaient pseudolobaires. Les parties hépatisées ont acquis dans cette variété une grande augmentation de volume. Elles ont une teinte grisâtre. Le suc qui s'écoule de la surface de section n'est pas seulement visqueux, il est filant*, et ce caractère permet de prévoir souvent la nature des microbes. Ajoutons que le poumon, dans ces formes, a souvent une *odeur sulfurée spéciale*.

Les cas rares dans lesquels nous n'avons rencontré que des *staphylocoques* étaient exclusivement des formes lobulaires à très petits noyaux.

3° *Maladies au cours desquelles est survenue la bronchopneumonie.*

Nos 53 bronchopneumonies ont été observées au cours des maladies les plus diverses. Nous les classons de la façon suivante :

1. Duflocq et Ménétrier, *Des déterminations pneumoccociques pulmonaires primitives sans pneumonie. Archives générales de médecine*, 1890.

La bronchopneumonie a compliqué 27 fois une maladie générale infectieuse qui a été :

Grippe	8
Fièvre typhoïde	7
Variole	4
Érysipèle	2
Infection puerpérale	2
Rhumatisme	3
Tuberculose aiguë	1

Dans les observations suivantes, on note l'influence d'une affection locale.

Les affections du système nerveux occupent le premier rang :

Hémorrhagie et ramollissement cérébral	10
Méningite aiguë	4
Tumeur cérébrale	1
Encéphalopathie saturnine	1
Sclérose latérale amyotrophique	1

Puis viennent les maladies des reins qui semblent agir en modifiant la crase sanguine :

Néphrite chronique	4
Cancer du rein	1

Nous plaçons ensuite, sans nous astreindre à un ordre bien rigoureux, les causes suivantes :

Maladie du cœur	1
Cancer de l'estomac avec perforation	1
Cirrhose	1
Fractures de côtes	2

Quatre fois la bronchopneumonie était primitive.

4° Rapports entre la maladie initiale et la nature microbienne de la bronchopneumonie.

Existe-t-il une relation entre la nature de la maladie initiale et le microbe rencontré dans le foyer de bronchopneumonie?

Nos documents nous permettent de dire que le plus ordinairement il n'existe pas de relation de ce genre. Dans les bronchopneumonies qui ont compliqué la *fièvre typhoïde*, la *variole;* dans celles qui frappaient des sujets atteints de *lésions cérébrales;* dans les bronchopneumonies en apparence *primitives*, les pneumocoques existaient le plus ordinairement à l'état pur ou mélangés à des espèces diverses. Cette *prédominance des bronchopneumonies à pneumocoques* dans ces affections est conforme à la règle générale qui fait du pneumocoque l'agent habituel des bronchopneumonies de l'adulte.

Les bronchopneumonies survenues dans le cours de l'*érysipèle*[1], de l'*infection puerpérale*, étaient causées par le streptocoque pyogène. C'est l'agent même de la maladie primitive qui a fait la localisation secondaire.

Nous devons à M. Mosny une observation fort intéressante de *bronchopneumonie érysipélateuse sans érysipèle externe*. La nature érysipélateuse dans ce cas a été établie, non par l'examen bactériologique, puisque M. Mosny accepte avec raison l'identité du streptocoque, des bronchopneumonies et du streptocoque de l'érysipèle, mais par ce fait que la maladie entourait une personne qui avait un érysipèle de la face.

Il est légitime de penser que *plus d'une fois l'érysipèle du poumon pourra survenir sans localisation externe ni sur le malade ni sur son entourage*, et c'est ainsi sans doute qu'il faut expliquer ces cas de *bronchopneumonies à marche envahissante, souvent contagieuses*, dans lesquelles l'examen bactériologique a révélé la présence exclusive du streptocoque à Finkler[2] et à Cantani[3]. Finkler croit qu'il y a avantage à donner à cette forme d'inflammation pulmonaire un terme spécial : pneumonie cellulaire (*zellige pneumonie*).

Les trois cas de bronchopneumonie survenus au cours du rhumatisme articulaire feraient penser que le streptocoque joue un rôle prédominant dans l'étiologie de cette complica-

1. Mosny, *Note sur un cas de bronchopneumonie erysipélateuse sans érysipèle externe. Archives de médecine expérimentale*, 1890.
2. Finkler, *Die verschiedene Formen der croupösen Pneumonie. Verhandlungen des Congresses für Innere medicin*, 1888.
3. Cantani, *Supra una forma speciale di bronchopneumonia acuta contagiosa. Giornale internationale delle scienche mediche*, 1888.

tion du rhumatisme. Nous l'y avons trouvé deux fois sur trois, mais ici nos matériaux sont bien insuffisants.

Les bronchopneumonies qui surviennent au cours de *maladies des reins* ont été toujours, dans nos observations, causées par le pneumobacille encapsulé ou par le pneumocoque. Comme il s'agit ici de 6 observations[1], cette constatation ne nous paraît pas sans intérêt. Faut-il admettre que l'altération des humeurs crée des conditions plus favorables au développement de ces deux agents pathogènes, et même plus particulièrement du bacille encapsulé, présent quatre fois sur six, dont trois fois à l'état de pureté?

Nous nous contentons pour le moment de poser la question.

Nous avons réservé un paragraphe à la question des *bronchopneumonies qui compliquent la grippe*.

L'épidémie de 1889-1890 a provoqué de très nombreuses recherches, qui toutefois n'ont pas amené tous les observateurs à des résultats identiques.

L'accord est à peu près unanime cependant sur un point. La bronchopneumonie de la grippe est sous la dépendance de microbes identiques à ceux que l'on rencontre dans les bronchopneumonies des autres maladies : pneumocoques, streptocoques, bacille de Friedlaender, staphylocoques.

Nos observations, au nombre de 8, nous permettent de prendre une position éclectique. Nous avons trouvé en effet :

1 fois le pneumocoque.
1 — le streptocoque.
2 — le bacille encapsulé.
1 — le pneumocoque associé au streptocoque.
1 — le pneumocoque associé aux staphylocoques.
1 — le streptocoque associé aux staphylocoques.

Le pneumocoque a été l'agent exclusivement rencontré dans deux bronchopneumonies grippales par Weichselbaum[2],

1. Nous admettons l'existence d'une altération du sang dans l'observation où il y avait encéphalopathie saturnine.

2. WEICHSELBAUM, *Bakteriologisch und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Influenza*. (*Wiener klinische Wochenschrift*, 1890.)

dans une bronchopneumonie par Lévy[1], dans les cas de la clinique de Leyden.

En revanche, à Bonn, le streptocoque pyogène est seul mis en cause par Ribbert[2] et Finkler[3]. Le premier trouve le streptocoque pur dans un cas, associé au staphylocoque dans deux autres.

Finkler a étudié un nombre beaucoup plus grand de bronchopneumonies grippales, les unes recueillies au cours de la grande épidémie, les autres correspondant à de petits foyers. Les examens bactériologiques, portant non seulement sur les poumons recueillis à l'autopsie, mais aussi sur le suc extrait par la seringue de Pravaz, et surtout les crachats, lui ont montré :

Un diplocoque non identique au pneumocoque.	2	
Le bacille encapsulé.	1	
Les staphylocoques	12	
Le streptocoque pyogène. . .	27	dont 8 en culture pure.

MM. Vaillard et Vincent[4] ont rapporté aussi une autopsie de bronchopneumonie grippale dans laquelle ils n'ont trouvé que le streptocoque.

Prior[5] a fait l'examen de 7 bronchopneumonies grippales qui lui ont montré une proportion identique du pneumocoque et du streptocoque. Chacun de ces microbes a été trouvé 6 fois. L'auteur a fait une remarque des plus intéressantes. Dans le cas où le foyer bronchopneumonique renferme les deux espèces microbiennes, le pneumocoque apparaît le premier; on ne trouve le streptocoque que plus tard. Chez le même malade les foyers récents peuvent ne renfermer que le pneumocoque, les foyers plus anciens que le streptocoque.

1. Lévy, *Berliner klinische Wochenschrift*, 1890.
2. Ribbert, *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1890.
3. Finkler, *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1890, et *Die acute Lungenentzündungen*, 1891.
4. Vaillard et Vincent, *Recherches bactériologiques sur la grippe. Société médicale des hôpitaux*, 24 janvier 1890.
5. Prior, *Bakteriologische Untersuchungen uber die Influenza und ihre Complicationen. Münchener medic. Wochenschrift*, 1890.

Est-il possible de concilier des résultats aussi divers et d'autant plus surprenants qu'il s'agit souvent d'observations faites dans la même localité ou à une très faible distance (Finkler à Bonn, Prior à Cologne)? La conciliation nous paraît aisée si l'on accepte que dans la grippe comme dans la plupart des maladies la bronchopneumonie est le fait d'infections secondaires et non de la localisation de l'agent même de la grippe. Cette opinion, comme nous l'avons dit, est généralement admise aujourd'hui.

Ce point établi, on comprend comment, *suivant les sujets, la grippe sollicite la collaboration tantôt du pneumocoque, tantôt du streptocoque, tantôt du bacille encapsulé.*

La bronchopneumonie de la grippe ne saurait être due toujours à un même microbe. Nos observations, de même que celles de Prior, témoignent que ces prévisions sont fondées.

5° *Résultats obtenus par d'autres auteurs.*

Il reste à rapprocher nos observations de celles que nous fournit la littérature médicale.

Dans la bronchopneumonie de l'adulte, nous ne trouvons à signaler que les mémoires de Weichselbaum et Banti[1]. On va juger si leurs résultats sont d'accord avec les nôtres.

Le travail de Weichselbaum résume l'histoire de 25 bronchopneumonies.

12 étaient à pneumocoque.
7 — à streptocoque.
2 — à bacille encapsulé.
3 — à staphylocoques.
1 fois le pneumocoque était associé au staphylococcus aureus.

Les bronchopneumonies à pneumocoques étaient 5 fois

1. Nous ne pouvons, à notre regret, utiliser ici les documents fournis par Polguère sur la bronchopneumonie de la fièvre typhoïde. Les observations de cet auteur montrent que cette bronchopneumonie peut renfermer diverses espèces microbiennes : staphylocoque blanc et une bactérie qu'il considère comme identique au bacille encapsulé de Friedlaender, sans avoir du reste fait d'inoculations. L'auteur ne s'est pas placé dans les conditions nécessaires pour isoler le pneumocoque. — Polguère, *des Infections secondaires*. Th. Paris, 1888.

lobulaires, 5 fois n'existait que de la splénisation — 3 fois, elles étaient à gros foyers.

Les bronchopneumonies à streptocoque sont notées 2 fois au moins comme à gros noyaux[1].

Le professeur Banti[2], de Florence, a fait l'étude bactériologique de 8 bronchopneumonies, dont 4 se rapportent à des adultes.

Ces 4 bronchopneumonies renfermaient :

1 fois le pneumocoque.
1 — le pneumocoque associé au staphylocoque.
1 — le streptocoque associé au staphylocoque pyogène.
1 — le bacille encapsulé.

Il s'agissait de petits foyers disséminés dans les 3 premières observations. Dans le cas de bronchopneumonie à bacille encapsulé, la lésion occupait la partie inférieure des lobes supérieur et inférieur droits et une partie du lobe inférieur gauche.

Les maladies primitives ont été 2 fois la fièvre typhoïde, 1 fois la variole, 1 fois la perforation de l'appendice iléo-cæcal.

En dehors des observations de bronchopneumonies grippales, Finkler signale les résultats de ses cultures dans une bronchopneumonie compliquant une bronchite chronique. Elles lui ont montré le pneumocoque associé aux staphylocoques.

On voit que *les travaux que nous venons d'analyser confirment ce que nous avons dit des bronchopneumonies de l'adulte*. Les auteurs y ont trouvé les *mêmes microbes*, et parmi ceux-ci le *pneumocoque occupe encore le premier rang* comme fréquence; *l'ordre des diverses espèces* est du reste identique à celui que nous avons indiqué. Enfin les constatations sont les mêmes au sujet des *relations entre l'espèce microbienne et les caractères anatomiques de l'inflammation pulmonaire*.

1. Nous avons dû négliger les observations d'inflammations primitives à streptocoques qui, d'après Weichselbaum, ont été au nombre de 13, et toujours lobulaires; 9 fois le streptocoque y était associé au pneumocoque.

2. Banti, *Sull etiologia delle pneumonite acuta*. *Sperimentale*, 1890.

V. — BRONCHOPNEUMONIES DE L'ENFANT

Nos recherches ont porté sur 42 bronchopneumonies de l'enfance. Sur ce total, 34 ont été observées dans un délai relativement très court, du 22 mars au 11 mai 1889. Nous les devons à la bienveillance de MM. Cadet de Gassicourt et Sevestre, qui ont mis à notre disposition le matériel si riche de leurs services de Trousseau et des Enfants-Assistés. La plupart des autres cas ont été recueillis à la Maternité et à la Crèche de l'hôpital Lariboisière.

Ces détails ont leur importance. Nos observations portent, pour la plupart, sur des enfants de moins de 2 ans, et ne sont peut-être pas immédiatement applicables aux bronchopneumonies de la seconde enfance. D'autre part, elles ont l'inconvénient de présenter une certaine unité de temps et de lieu qui n'existe pas pour nos observations sur l'adulte.

Nous devions signaler ces imperfections. Nous ne croyons pas qu'elles enlèvent beaucoup à la portée de nos résultats.

Nous suivrons dans ce chapitre une marche analogue au précédent, recherchant successivement :

La fréquence des microbes relevés;

La répartition des espèces suivant l'âge;

L'existence ou l'absence d'une relation entre les microbes et la cause de la bronchopneumonie;

L'influence de la maladie initiale sur la nature du microbe générateur de la broncho-pneumonie.

Nous comparerons enfin nos résultats avec ceux que nous avons pu relever dans la littérature médicale.

1° *Fréquence des divers microbes.*

Des 42 bronchopneumonies infantiles, 25 renfermaient une seule espèce microbienne, 17 renfermaient à la fois plusieurs espèces.

Les 25 bronchopneumonies monomicrobiennes se répartissent ainsi :

Pneumocoque	10
Streptocoque.	8
Staphylocoques	5
Bacille encapsulé	2

Dans les 17 bronchopneumonies dont le foyer contenait plusieurs espèces à la fois, nous avons relevé les associations suivantes :

Pneumocoque + streptocoque	5
Streptocoque + staphylocoque.	5
Streptocoque + bacille encapsulé	3
Pneumocoque + streptocoque staphylocoque.	2
Pneumocoque + staphylocoque	1
Pneumocoque + bacille encapsulé.	1

Ainsi *le pneumocoque reste le microbe le plus souvent présent à l'état isolé* dans les bronchopneumonies infantiles.

Mais si l'on tient compte des cas dans lesquels les microbes sont mélangés à d'autres espèces, il cède le premier rang au streptocoque. Nous avons en effet trouvé ce dernier 23 fois alors que le pneumocoque n'existait que 19 fois. La différence, du reste, n'est pas très grande.

Le rapprochement entre les bronchopneumonies infantiles et des adultes nous montre l'importance plus grande dans ces dernières des staphylocoques, qui ont pu 5 fois déterminer à eux seuls une bronchopneumonie.

Il semble enfin que les bacilles encapsulés jouent un rôle plus effacé dans l'étiologie des bronchopneumonies du premier âge.

2° *Influence de l'âge.*

Il semble que le streptocoque présente une prépondérance d'autant moins grande que l'enfant avance plus en âge.

Nous avons en effet classé nos observations dans lesquelles l'âge de l'enfant est indiqué d'une manière précise.

10	enfants avaient	moins d'un mois.
8	—	de 1 à 3 mois.
8	—	de 3 à 12 mois.
7	—	de 1 à 2 ans.
6	—	plus de 2 ans.

Dans les bronchopneumonies observées chez les enfants de moins d'un mois, nous avons vu :

Les staphylocoques pyogènes	2
Les staphylocoques associés au streptocoque	2
Le pneumocoque	2
Le streptocoque pyogène	1
Le streptocoque associé au pneumocoque	1
Le streptocoque — au bacille de Friedlaender	1
Le bacille de Friedlaender	1

De 1 à 3 mois, 8 cas :

Le pneumocoque	3
Le streptocoque	3
Le pneumocoque associé au streptocoque	1
Le bacille encapsulé	1

De 3 mois à la fin de la première année, 8 cas :

Le streptocoque	2
Le streptocoque associé au pneumocoque	1
Le pneumocoque	2
Le streptocoque associé au bacille encapsulé	1
Le bacille encapsulé	1
Le streptocoque associé au pneumocoque et au staphylocoque	1

De 1 à 2 ans, 7 cas :

Le streptocoque	1
Le streptocoque + staphylocoques	3
Le streptocoque associé au bacille encapsulé	1
Le pneumocoque	1
Les staphylocoques	1

Au-dessus de 2 ans, 6 cas :

Le pneumocoque	2
Le pneumocoque associé au streptocoque	2

Le pneumocoque associé au streptocoque et aux staphylocoques. 1
Les staphylocoques. 1

3° *Nature du microbe et forme de la bronchopneumonie.*

Les 42 bronchopneumonies infantiles peuvent, au point de vue anatomique, être classées sous les rubriques suivantes :

17 bronchopneumonies lobulaires disséminées dans les cinq lobes.
4 bronchopneumonies disséminées avec confluences dans un ou deux lobes.
16 bronchopneumonies pseudolobaires.
2 bronchopneumonies lobulaires limitées à un lobe.
2 bronchopneumonies limitées à la partie postérieure des deux poumons (*streifen pneumonie*).
1 bronchopneumonie à gros noyau unique.

Au point de vue de la composition bactériologique, nous trouvons :

A. — *Bronchopneumonie lobulaire disséminée dans les 5 lobes.*

Le pneumocoque. 5
Les staphylocoques 5
Le streptocoque 3
Le bacille encapsulé. 1
Le pneumocoque associé au streptocoque. 1
Le pneumocoque associé au bacille encapsulé 1
Le streptocoque associé au bacille encapsulé. 1

B. — *Bronchopneumonie lobulaire avec confluence dans un lobe.*

Le pneumocoque associé au streptocoque. 2
Le pneumocoque. 1
Le streptocoque associé aux staphylocoques 1

C. — *Bronchopneumonies pseudolobaires.*

Le pneumocoque. 3
Le streptocoque. 3

Le streptocoque associé aux staphylocoques. 4
Le streptocoque associé au pneumocoque. 2
Le streptocoque associé au bacille encapsulé. 2
Le pneumocoque associé aux staphylocoques 1
Le pneumocoque associé au streptocoque et aux staphylocoques. 1

D. — *Bronchopneumonies lobulaires monolobaires.*

Le pneumocoque. 1
Le streptocoque 1

E. — *Bronchopneumonies du bord postérieur des poumons.*

Le streptocoque 1
Le bacille encapsulé 1

F. — *Bronchopneumonie à gros noyau unique.*

Le pneumocoque associé au streptocoque et aux staphylocoques. 1

L'examen de ces tableaux montre que *chez l'enfant comme chez l'adulte, il ne paraît pas y avoir de relation entre la forme de la bronchopneumonie et la nature du microbe.* Si ces relations existent, elles sont, dans tous les cas, d'une analyse délicate, et on ne saurait certainement attribuer exclusivement au pneumocoque les formes pseudolobaires, au streptocoque les formes disséminées lobulaires.

4° *Maladie primitive et nature du microbe.*

Dans le plus grand nombre de nos bronchopneumonies infantiles, nous trouvons indiquée la maladie primitive. En voici l'énumération :

Diphtérie. 7
Rougeole. 4
Variole. 1
Tuberculose pulmonaire. 2
Syphilis héréditaire. 2
Fièvre typhoïde. 1
Athrepsie 9

Malformation de la bouche	2
Entérite	1
Pleurésie	1
Tétanos	1
Méningite cérébro-spinale	1
Noma	1
Gangrène des membres inférieurs	1
Lymphangite	1
Infection puerpérale chez la mère	2

Les seules maladies primitives que nous trouvons relevées avec une fréquence assez grande sont la diphtérie, la rougeole et l'athrepsie.

La *bronchopneumonie diphtérique* mérite une mention particulière.

Nous y avons trouvé *constamment le streptocoque pyogène*. Dans un cas seulement, ce microbe existait seul; 3 fois il coexistait avec le staphylococcus aureus, 1 fois avec le pneumocoque, 1 fois le bacille encapsulé de Friedlaender; 1 fois enfin, on trouvait en même temps que lui le pneumocoque et le staphylococcus aureus.

Sur ces 7 bronchopneumonies, nous avons isolé 4 fois par la culture le bacille diphtérique de Loeffler.

La constance du streptocoque dans la bronchopneumonie diphtérique peut être érigée à l'état de règle. Loeffler et Fraenkel l'avaient déjà vu dans le poumon. Darier avait établi cette constance par les cultures comme par l'examen microscopique. Nous verrons plus tard qu'elle est confirmée par les recherches de Prudden et de Mosny.

Dans la *rougeole*, Guarneri[1] et Morel[2], Finkler auraient exclusivement aussi rencontré le streptocoque isolé ou uni aux staphylocoques. Nos observations montrent que cette affirmation ne saurait être généralisée, puisque nos quatre observations nous ont donné :

2 fois l'association du pneumocoque et du streptocoque ;

2 fois la présence exclusive des staphylocoques.

1. Guarneri, *Streptococo nelle bronchopneumonite morbillosa. Bollet. delle Academia di Roma*, 1887.

2. Morel, *Bulletin de la Société anatomique*, 1890.

Les recherches de Neumann, Queissner et de Mosny établissent comme les nôtres que tous les microbes pathogènes de la bronchopneumonie peuvent se rencontrer dans la bronchopneumonie de la rougeole.

Il en est de même des autres bronchopneumonies secondaires infantiles, ainsi que l'établissent, en dehors de nos observations et de celles que l'on citera plus loin, les recherches de Raskin[1] et Babes[2] sur la bronchopneumonie de la scarlatine.

5° *Résultats rapportés par d'autres auteurs.*

Nous allons maintenant rechercher si nos résultats sont conciliables avec ceux qui ont été obtenus avant nous.

Dans le mémoire de Queissner[3] sont rapportées 8 observations de bronchopneumonie avec examen bactériologique. L'âge des enfants varie de 8 mois à 5 ans; 4 fois la bronchopneumonie est survenue au cours de la rougeole. L'auteur a trouvé :

Le pneumocoque pur.		4 fois.
—	associé au streptocoque.	2 —
—	associé au staphylocoque. . . .	2 —

Le mémoire de Neumann[4] est basé sur 16 bronchopneumonies sur des sujets de moins de 3 ans, dont 8 consécutives à la rougeole. L'auteur trouve le pneumocoque 10 fois et peut-être 13. Dans un cas de bronchopneumonie consécutive à la rougeole, il a trouvé le streptocoque associé au staphylococcus aureus.

Dans les observations de Queissner, les 4 cas où le pneumocoque existait à l'état pur se rapportent à des formes disséminées lobulaires. Le cas dans lequel Hugo Neumann trouva le streptocoque associé au staphylocoque sans trace de pneu-

1. Raskin, *Klinische und experimentelle Untersuchungen über secundär infection bei Scharlach. Centralblatt für Bakteriologie*, 1889.

2. Babes, *Bakteriologische Untersuchungen über septische Processe des Kindesalters*, 1889.

3. Queissner, *Zur Aetiologie und pathologischen Anatomie der Kinderpneumonie. Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1889.

4. H. Neumann, *Bakteriologischer Beitrag zur Aetiologie der Pneumonien im Kindesalter Jahrbuch fur Kinderheilkunde*, 1889.

mocoque se rapporte en revanche à une bronchopneumonie pseudolobaire limitée au côté droit.

Nous avons déjà indiqué les résultats des recherches de Banti sur les bronchopneumonies de l'adulte. Sur 4 bronchopneumonies observées chez les enfants, l'auteur a trouvé :

1 fois le staphylococcus pyogenes aureus.
3 fois le pneumocoque.

Le premier cas se rapportait à une bronchopneumonie variolique ; deux autres ont compliqué la coqueluche ; un dernier est survenu au cours de la tuberculose.

Dans les trois cas où l'auteur a trouvé le pneumocoque, la bronchopneumonie était lobulaire, à noyaux disséminés dans les 5 lobes. Dans un seul des cas de bronchopneumonie à pneumocoque, les lésions étaient confluentes dans les deux lobes au point de simuler une disposition lobaire (obs. liv. IV). La bronchopneumonie où l'auteur a trouvé exclusivement le staphylococcus était confluente, et donnait une apparence pseudolobaire à l'altération du lobe inférieur droit.

Finkler[1] rapporte les résultats de ses recherches bactériologiques sur 7 bronchopneumonies infantiles. Il procède par culture du suc retiré par la seringue de Pravaz du vivant du malade. Cette méthode, qui nous paraît moins sûre que l'étude du poumon retiré à l'autopsie, lui a montré :

1 fois le pneumocoque pur.
1 — le pneumocoque associé au streptocoque.
1 — le pneumocoque associé au staphylocoque.
1 — le bacille encapsulé associé au streptocoque.
1 — le streptocoque pur.
1 — le streptocoque associé au staphylocoque.
1 — le staphylocoque pur.

Ces trois derniers cas se rapportent à des bronchopneumonies rubéoliques.

Prudden a consacré une étude fort intéressante à l'étiologie de la bronchopneumonie compliquant la diphtérie.

1. FINKLER. *Die akuten Lungenentzündungen als Infectionskrankheiten*, 1891.

17 observations lui ont permis de constater la présence constante du streptocoque pyogène, qui 3 fois existait sans mélange et était accompagné 14 fois du staphylococcus pyogenes aureus et quelquefois de l'albus.

Prudden signale, d'autre part, le résultat de ses recherches sur 10 autres cas de bronchopneumonie de l'enfant : 2 compliquant la coqueluche, 1 l'érysipèle, 2 l'athrepsie, 5 en apparence primitives.

De ces 10 bronchopneumonies, une seule, celle qui compliquait l'érysipèle, était à streptocoques.

Dans 4 autres cas il a trouvé le staphylococcus pyogenes aureus, deux fois un petit bâtonnet; plusieurs fois l'examen n'a montré que des organismes auxquels l'auteur n'attache pas grande importance.

Le mémoire de Prudden et Northrup [1], d'accord avec nos recherches personnelles pour ce qui a trait à la fréquence du streptocoque dans la diphtérie et l'érysipèle, établit que ce microbe n'est nullement constant dans les bronchopneumonies d'autres origines. Nous sommes surpris que dans celles-ci Prudden n'ait jamais vu de pneumocoques, alors qu'il a parfaitement vu et cultivé ce microbe dans la pneumonie lobaire.

Mosny divise la bronchopneumonie en deux types : le type pseudolobaire dû au pneumocoque, le type lobulaire toujours imputable au streptocoque. Ces distinctions ne concordent pas avec les résultats de nos recherches.

Si l'on analyse avec soin les observations de M. Mosny, on trouve qu'elles amènent, au contraire, à des conclusions analogues aux nôtres.

Nous y trouvons 7 bronchopneumonies rubéoliques, 5 bronchopneumonies diphtériques, 3 bronchopneumonies primitives.

Les 5 bronchopneumonies diphtériques ont été toutes les 5 à streptocoques. Même unanimité que dans nos 7 observations personnelles. Le streptocoque y a été pour 2 fois, associé aux staphylocoques 2, associé au pneumocoque 1 fois.

1. PRUDDEN ET NORTHRUP, *Studies on the etiology of the pneumonia complicating diphteria in children. American Journal of medical sciences*, juin 1889.

La bronchopneumonie des rubéoleux a été causée par le streptocoque (3); le streptocoque associé au pneumocoque (1), associé au bacille de Friedlaender (1). Dans un cas le bacille encapsulé existait seul; dans un cas le pneumocoque. La prépondérance du streptocoque, si l'on exclut les cas de diphtérie, n'est pas plus marquée que dans nos observations.

Quant à la relation qui existerait entre la forme pseudolobaire et le pneumocoque, et quant à l'influence exclusive du streptocoque sur la bronchopneumonie lobulaire, nous trouvons qu'elle ne ressort nullement des observations de M. Mosny.

8 de ses bronchopneumonies présentent des noyaux volumineux confluents, donnant l'idée d'une hépatisation complète d'un ou deux lobes pulmonaires (Obs. I, II, III, V, X, XI, XIII, XVI). Nous trouvons dans ces bronchopneumonies :

Le streptocoque pur.	3 (I, II, XVI.)
Le streptocoque associé aux staphylocoques.	1 (Obs. XIII.)
Le streptocoque associé au pneumocoque	1 (Obs. III.)
Le pneumocoque pur	3 (Obs. V, X, XI.)

Sur 6 observations où il n'existait que de petits noyaux disséminés, nous voyons :

Le streptocoque.	2 (Obs. VII, XII.)
Le streptocoque avec staphylocoques. .	1 (Obs. XIII.)
Le streptocoque avec pneumocoque. . .	1 (Obs. XIV.)
Le streptocoque avec bacille de Friedlaender	1 (Obs. VIII.)
Le bacille de Friedlaender.	1 (Obs. VI.)

Le pneumocoque existait seul dans l'observation IV, où il s'agit d'un noyau gros comme une noix, et de quelques petits noyaux disséminés, le streptocoque, dans l'observation XV, où il y avait splénisation.

Nous nous croyons en droit, en terminant cette revue, de dire que *les résultats personnels que nous avons fait connaître*

nous amènent à des constatations identiques à celles des travaux publiés. La bronchopneumonie de l'enfant peut être due à chacune des espèces pathogènes rencontrées dans la bronchopneumonie de l'adulte. On y trouve souvent le pneumocoque, et celui-ci n'appartient en aucune façon exclusivement à la bronchopneumonie pseudolobaire. La bronchopneumonie diphtérique seule paraît être toujours causée par le streptocoque pyogène, auquel peuvent du reste s'adjoindre divers collaborateurs.

VI. — PATHOGÉNIE.

La bronchopneumonie n'est due qu'exceptionnellement à la localisation sur le poumon du microbe pathogène d'une maladie générale. Elle résulte d'une *infection surajoutée mixte ou secondaire.*

L'étude des micro-organismes pathogènes contenus dans *la bouche, le pharynx et les fosses nasales* a montré que ces cavités *peuvent chez le sujet sain recéler tous les microbes générateurs de la bronchopneumonie.*

Le *pneumocoque* a été vu pour la première fois dans la bouche par Pasteur[1], dans les fosses nasales par nous-même[2].

Nous avons le premier[3] signalé la présence dans certaines salives du *bacille encapsulé* qu'avant nous Thost[4] avait vu dans le mucus nasal.

Le premier encore[5] nous avons démontré que la salive des sujets sains peut contenir le *streptocoque pyogène*, et plus récemment Kurth[6] a confirmé ce résultat, tandis que Besser[7] trouvait le même microbe dans les fosses nasales.

1. Pasteur, *Note sur une maladie nouvelle provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage. Bulletin de l'Académie de médecine*, 1889.

2. Netter, *Présence du pneumocoque dans les fosses nasales de sujets sains. Société anatomique*, 10 février 1888.

3. Netter, *Du microbe de Friedlaender dans la salive. Société de biologie*, 24 décembre 1887.

4. Thost, *Pneumonie kokken in der Nase. Deutsch med. Wochenschrift*, 1886.

5. Netter, *Du streptococcus pyogenes dans la bouche de sujets sains. Société de biologie*, 21 juillet 1888.

6. Kurth, *Beitrage zur Kenntniss des Vorkommens der pathogenen Streptococcen im menschlichem Körper. Berliner Klin. Woch.*, 1889.

7. Besser, *Ueber die Bakterien der normalen Luftwege. Beiträge de Ziegler*, 1889, VI.

Enfin la présence des *staphylocoques pyogènes* ne fait aucun doute dans ces mêmes points. Ils y ont été trouvés par tous les auteurs, et il semble que cette présence soit constante.

Nous avons cherché à déterminer la *proportion dans laquelle ces microbes existent dans la bouche de sujets sains*, et l'inoculation de la salive de 127 sujets sains nous a fourni les chiffres suivants pour 100[1] :

Pneumocoques.	15,5 à 20
Streptocoque pyogène	5,5
Bacille encapsulé	4,5

Besser pour le mucus nasal a trouvé des chiffres analogues.

Pneumocoque.	17,3
Streptocoque	8,6
Bacille encapsulé	2,5

Ces *chiffres établissent un minimum* et n'ont trait qu'aux cas où les microbes sont doués d'un pouvoir virulent. *Il est probable que la proportion est plus élevée encore*. Kurth[2] trouve un chiffre plus considérable pour le streptocoque en examinant le résultat des cultures de plaques préparées avec un bouillon ensemencé avec la salive et placé 24 heures dans l'étuve.

Mais l'on peut en tous cas retenir de nos recherches et de celles de Besser que les microbes, en tant que fréquence dans la bouche, se suivent dans l'ordre décroissant qui suit :

1° Pneumocoque; 2° streptocoque; 3° bacille encapsulé.

Cet ordre est précisément l'ordre de fréquence de ces microbes dans les bronchopneumonies de l'adulte, que l'on envisage les cas où ils sont isolés :

Pneumocoque.	15
Streptocoque	12
Bacille encapsulé..	9

1. Netter, *Microbes pathogènes contenus dans la bouche des sujets sains. Revue d'hygiène*, 1889.

2. Kurth, *Ueber die Unterscheidungen der Streptococcen. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, 1891.

ou que l'on fasse la part des associations microbiennes :

Pneumocoque	27
Streptocoque	19
Bacille encapsulé	12

La fréquence avec laquelle on trouve ces microbes dans la bronchopneumonie de l'adulte est en raison directe de la fréquence avec laquelle ils se trouvent dans la cavité buccopharyngée.

On sera frappé de la *rareté relative des bronchopneumonies à staphylocoques* alors que ces microbes sont incontestablement les plus souvent apparents dans la bouche normale. Mais cette contradiction ne doit pas surprendre. L'organisme doit être le mieux préparé à la lutte contre l'envahissement par des microbes qu'il héberge normalement, et la rareté relative des bronchopneumonies exclusivement à staphylocoques s'explique par les mêmes raisons qui font rencontrer si rarement cet organisme dans toutes les altérations profondes, qu'il s'agisse des pleurésies ou des péritonites, des suppurations des méninges ou des otites moyennes, des arthrites suppurées, etc. Nous avons eu à plusieurs reprises l'occasion de signaler cette rareté [1].

Dans les cas où une infection microbienne a préparé le terrain en triomphant de cette résistance du lobule pulmonaire, les staphylocoques pyogènes ne tardent pas à envahir le foyer bronchopneumonique. Nous les rencontrons en effet 9 fois sur 14 bronchopneumonies polymicrobiennes de l'adulte et 8 fois sur 17 bronchopneumonies de même nature chez l'enfant.

Nous n'avons pas fait beaucoup d'inoculations de salives d'enfants, et nous ignorons la fréquence relative des microbes pathogènes à cet âge. Les recherches de Neumann semblent établir que le pneumocoque y est plus rare que chez l'adulte, 1 fois seulement sur 20. Celles de Méry et Boulloche, basées

1. NETTER, *Recherches bactériologiques sur les otites moyennes aiguës.* (*Annales des maladies de l'oreille*, 1888.) — *Recherches sur les méningites suppurées.* (*France médicale*, 1889.) — *Utilité des recherches bactériologiques pour le pronostic et le traitement des pleurésies purulentes.* (*Société médicale des hôpitaux*, 1890.)

sur l'inoculation de la salive de 20 enfants sains, donnent une proportion sensiblement égale à celle de l'adulte, 3 sur 20, soit 15 p. 100. Une étude basée sur un plus grand nombre de faits permettra sans doute de fixer la *fréquence relative des microbes pathogènes de la salive dans l'enfance*, et il est probable qu'elle indiquera dans la fréquence relative du pneumocoque, du streptocoque et du bacille encapsulé, des chiffres à rapprocher de la fréquence de ces divers microbes dans le foyer bronchopneumonique.

La bronchopneumonie est pour nous due à une infection d'origine buccopharyngée dont les agents pathogènes existent ordinairement dans la bouche longtemps avant leur pénétration dans le poumon. Elle est primitive ou secondaire.

Dans les *bronchopneumonies secondaires*, la maladie initiale favorise l'action de ces microbes en *déterminant la bronchite et les troubles de circulation pulmonaire* nécessaires pour l'arrêt et le développement des germes, et aussi en *diminuant la résistance de l'organisme.*

L'anatomie pathologique et la pathologie expérimentale ont établi comment l'arrivée de ces germes dans les bronchioles est suivie de l'apparition des divers désordres de la bronchopneumonie. Le mémoire de Prudden et Northrup renferme sur ce point des renseignements fort précis.

Un certain nombre de maladies agissent encore d'une autre manière. *Elles augmentent d'une façon très marquée la virulence et la force d'expansion des microbes de la cavité buccopharyngée.* Tel est certainement le cas de la *diphtérie*, dans laquelle la fausse membrane diphtérique renferme constamment, à côté du bacille diphtérique, des *streptocoques* de grande virulence (Loeffler et Barbier). Il en est de même de la *scarlatine* (Klein, Raskin, Bourges).

Les recherches entreprises dans le laboratoire d'hygiène de la Faculté par MM. Boulloche et Méry[1] établissent que *dans la rougeole il y a exaltation de la virulence du pneumocoque et du streptocoque salivaires.* Les inoculations de salive

1. Méry et Boulloche, *Recherches bactériologiques sur la salive des enfants atteints de rougeole. Revue mensuelle des maladie de l'enfance*, 1891.

de rubéoliques aux souris ont déterminé la mort des souris 25 fois sur 48. La salive des rubéoliques renfermait :

Des pneumocoques virulents dans 29 p. 100,
Des streptocoques virulents dans 23 p. 100 des cas.

Cette proportion est sensiblement supérieure à celle des mêmes micro-organismes dans la salive d'enfants sains, 4 fois plus grande pour le streptocoque, 2 fois pour le pneumocoque.

Aux deux maladies précitées il convient de joindre la *grippe,* au cours de laquelle l'*accroissement de virulence du pneumocoque, du streptocoque et du bacille encapsulé* n'est point douteuse, comme en témoignent non seulement les altérations pulmonaires, mais encore les affections des oreilles, des méninges, etc.

Peut-être faut-il encore signaler les *néphrites*, qui favorisent, comme l'établissent nos chiffres, l'activité du *pneumobacille* et du *pneumocoque*.

Dans les *bronchopneumonies primitives*, il y a sans doute *exagération momentanée de la virulence des microbes pathogènes de la bouche*. Nous avons démontré expérimentalement que *cette virulence est différente chez le même sujet suivant les moments* et que les pneumonies sont plus fréquentes lorsque la virulence du pneumocoque est plus grande. Il est permis de penser que les *influences météorologiques* agissent sur cette virulence.

Nous croyons que la *bronchopneumonie est plus souvent due à une auto-infection qu'à une contagion récente*, sans nier aucunement l'intervention possible de cette dernière. Certaines maladies générales et diverses conditions météorologiques (?) encore indéterminées, exagèrent d'une manière marquée la virulence et le pouvoir d'expansion des microbes pathogènes de la bouche. *Suivant les cas, cette exagération de virulence porte indifféremment sur toutes ces espèces (rougeole, grippe) ou presque exclusivement sur une seule (diphtérie, scarlatine).*

Au surplus, *il y a toujours au début contagion;* car ces agents pathogènes, inoffensifs dans la bouche, sont toujours venus du dehors, et ils proviennent par des voies souvent

insondables de sujets dont la bouche renfermait les mêmes espèces.

L'*agglomération des enfants dans les salles d'hôpital* favorise sans aucun doute ces transmissions de micro-organismes. L'influence nocive de l'hospitalisation, aujourd'hui facile à expliquer, n'a pas échappé aux médecins qui nous ont précédé. Elle est signalée, comme l'on sait, par Grisolle. Elle est incriminée plus nettement encore dès 1823 par Guersant[1].

CONCLUSIONS

La bronchopneumonie, dans l'immense majorité des cas, chez l'enfant comme chez l'adulte, est toujours due à l'une des quatre espèces pathogènes suivantes : pneumocoque, streptocoque pyogène, bacille encapsulé de Friedlaender et staphylocoques de la suppuration.

Le plus ordinairement, le foyer bronchopneumonique ne renferme qu'une seule de ces espèces microbiennes; mais on peut en rencontrer plusieurs dans le même foyer : c'est surtout le cas chez l'enfant.

Dans la bronchopneumonie de l'adulte, le pneumocoque est notablement plus fréquent que le streptocoque. Chez l'enfant la fréquence des deux microbes est sensiblement la même; peut-être le streptocoque est-il un peu plus souvent représenté, sinon à l'état pur, au moins dans les formes associées.

Les bronchopneumonies à pneumocoques et à streptocoques peuvent être, les unes comme les autres, à noyaux confluents ou disséminés, et la forme pseudolobaire n'est certainement pas spéciale ni exclusivement propre au pneumocoque.

La bronchopneumonie à bacille encapsulé semble devoir être le plus souvent pseudolobaire. Les parties atteintes présentent un accroissement notable de volume, et le suc des régions hépatisées a une viscosité particulière. La broncho-

1. Guersant, *Enfant. Dictionnaire de médecine VIII.*

pneumonie causée par les staphylocoques s'est toujours présentée à nous sous forme lobulaire.

La maladie initiale n'a pas en général grande influence sur la variété microbienne de la bronchopneumonie. On peut dire cependant que les streptocoques se rencontreront généralement, sinon toujours, dans les bronchopneumonies de la diphtérie, de l'érysipèle, de l'infection puerpérale. Les bronchopneumonies, au cours des maladies rénales, sont le fait de pneumocoques ou de pneumobacilles.

Les agents pathogènes de la bronchopneumonie proviennent de la cavité buccopharyngée, qui peut les héberger tous chez des sujets sains. Leur fréquence relative est la même dans les bronchopneumonies que leur fréquence relative dans les salives. Seuls les staphylocoques pyogènes, très fréquents, sinon constants, dans la bouche, sont les plus rares dans les bronchopneumonies, sans doute par suite d'une protection particulière des organes internes.

La bronchopneumonie est le plus souvent le fait d'une auto-infection surajoutée. Elle peut être due à une contagion récente.

III

NOTE SUR LE ROLE DU BACTERIUM COLI COMMUNE DANS L'INFECTION URINAIRE[1]

Par M. **ALI KROGIUS**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE DE CHIRURGIE DE HELSINGFORS)

Dans le cours de cette année, j'ai fait, dans le laboratoire de la clinique de chirurgie de Helsingfors, une série de recherches bactériologiques sur l'infection urinaire.

Voici quelle a été la marche de ces recherches.

J'ai examiné par les divers procédés de culture dix-sept échantillons d'urines pathologiques recueillies aseptiquement dans la vessie des malades.

Dans douze de ces urines, j'ai trouvé un petit bâtonnet mobile à bouts arrondis, de dimensions très variables. Dans les cinq autres cas, sur lesquels je ne m'étendrai pas davantage, j'ai trouvé une fois un bacille différent des précédents, et quatre fois des coccus.

Parmi les douze malades dont l'urine contenait ces petits bâtonnets, six étaient affectés de cystite avec pyélo-néphrite ascendante. Deux fois les malades ayant succombé à la maladie, j'ai eu, à l'autopsie, l'occasion de constater la présence du même micro-organisme dans les abcès miliaires des reins. Trois de mes malades souffraient d'une cystite simple. Dans

1. Une communication préalable de ce travail a été faite à la *Société des médecins finlandais*, dans la séance du 14 novembre 1891.

les trois autres cas il n'y avait pas de cystite à proprement parler : les malades ne souffraient d'aucun trouble cystique, et c'est à peine si l'on pouvait, dans leur urine, découvrir quelques rares globules de pus ; par contre, les micro-organismes y pullulaient, et deux de ces malades offraient des symptômes généraux très graves, tels que fièvre intermittente, troubles digestifs, amaigrissement, etc.

Abstraction faite de ces derniers cas, les urines étaient fortementpurulentes ; elles étaient toutes *acides* au moment de l'émission, avaient une odeur fétide particulière, et contenaient le bacille en très grand nombre. Onze fois ce bacille se trouvait en culture pure dans l'urine ; une seule fois il était associé à un coccus.

Dans les cultures le bacille en question présente les caractères suivants :

Sur plaques de gélatine les colonies se montrent, au bout de vingt-quatre ou trente-six heures, sous forme de petits points gris, à peine perceptibles à l'œil nu. Au bout de deux à trois jours les colonies ont déjà pris un aspect typique. Dans la profondeur on voit des points ronds ou plus souvent ovales, qui, examinés à un faible grossissement, présentent une couleur jaune brunâtre et laissent apercevoir de fines granulations. Arrivées à la surface, les colonies présentent deux formes tellement dissemblables, qu'il m'a fallu une longue série d'observations pour me convaincre que dans les différents cas j'avais bien affaire à une seule et même espèce. On peut distinguer des formes opaques et des formes transparentes. Les colonies opaques sont bien limitées, circulaires, épaisses, d'une couleur blanche et d'un aspect humide et luisant. Les colonies transparentes, au contraire, s'étalent à la surface sous forme d'une couche mince, opaline, à surface sèche, et peuvent atteindre jusqu'à 3 centimètres de diamètre. La forme est ronde ou polygonale, les bords sont souvent irréguliers et sinueux. Sous le microscope ces dernières colonies présentent des dessins fort variables. On distingue tantôt des lignes ramifiées comme les nervures d'une feuille, tantôt on voit des sillons radiaires partant du centre ou bien des figures stelliformes, etc. Souvent aussi on ne distingue que de fines

granulations dans la partie centrale, tandis que la périphérie est presque homogène.

Bien que, sur la même plaque, on ne voie ordinairement que l'une ou l'autre espèce de colonies, j'ai quelquefois observé les deux formes combinées.

La gélatine n'est jamais liquéfiée par les cultures.

Les mêmes différences que dans les cultures sur plaques se font remarquer dans les cultures par strie sur gélatine inclinée. On peut y voir soit une bande opaque saillante, soit une couche mince, transparente, qui s'étend des deux côtés de la ligne d'inoculation en forme d'ailes et qui envahit au bout d'un certain temps toute la surface jusqu'aux parois du tube.

La culture par piqûre dans le tube de gélatine se fait aussi bien à la surface que dans la profondeur. A la surface on constate une pellicule opaline, à contours irréguliers, qui envahit toute la gélatine, ou bien il se produit une végétation opaque, limitée, parfois très exubérante et semblable à une tête de clou. Dans la profondeur on aperçoit un trait blanc qui, au bout de quelques jours, paraît granulé. Si l'inoculation a été moins abondante, on voit se développer de petites colonies isolées, lenticulaires, qui atteignent le volume d'une tête d'épingle.

Dans les cultures sur gélatine en couches profondes, le bacille se développe aussi bien au fond du tube, à l'abri de l'oxygène de l'air, que dans les couches supérieures.

Autour du trait d'inoculation, il se forme souvent des bulles de gaz.

Dans les vieilles cultures on constate l'apparition d'un nuage qui envahit les couches supérieures de la gélatine.

Les cultures se font aussi bien sur gélatine acide que sur gélatine alcaline.

Dans les cultures par piqûre sur gélose, placées dans l'étuve à 37°, on constate la formation constante de bulles de gaz. Dans la profondeur, la culture se présente comme une mince tige blanche; à la surface il se forme une végétation abondante d'un blanc sale.

Les cultures sur plaques de gélose et sur gélose inclinée sont peu caractéristiques.

Le bouillon se trouble d'une manière uniforme et il s'y forme un dépôt floconneux. L'état trouble persiste pendant plusieurs semaines.

Sur pomme de terre le bacille présente deux modes différents de végétation. Tantôt il n'y forme qu'une couche très mince, à peine visible, d'une couleur jaune brunâtre; tantôt on voit dès le premier jour se développer une culture pulpeuse, exubérante, d'un jaune clair, tournant plus tard au jaune brun. Cette culture renferme souvent de petites bulles de gaz.

Dans l'urine normale stérilisée, le bacille pousse fort bien et convertit lentement l'urée en carbonate d'ammoniaque.

Les vieilles cultures, faites sur les divers milieux, ont une odeur fétide, nauséabonde.

Quant à ses formes microscopiques, le micro-organisme qui nous occupe montre un polymorphisme fortement prononcé.

Sous sa forme moyenne, c'est un petit bâtonnet, dont les extrémités sont légèrement arrondies et dont la longueur est de 2 à 3 μ pour 0μ,6 à 1 μ d'épaisseur. A côté de ces formes, on trouve des ovoïdes presque sphériques, des bacilles plus longs et enfin de longs filaments flexueux. Ces variations morphologiques sont bien accusées, surtout dans les cultures sur gélatine.

Les bâtonnets se colorent facilement par les couleurs d'aniline; traités par la méthode de Gram, ils se décolorent complètement.

Les cultures de ces bacilles, inoculées dans le tissu souscutané des chiens et des lapins, produisent des abcès; injectées dans les veines ou dans la cavité péritonéale des lapins à des doses un peu fortes, elles déterminent souvent, mais non d'une manière constante, la mort des animaux. Dans la cavité péritonéale on ne constate, ordinairement, chez le lapin aucune altération. Une fois seulement, après des injections intrapéritonéales réitérées, j'ai constaté à l'autopsie une péritonite séro-fibrineuse avec fausses membranes. L'injection dans la vessie avec ligature de la verge pendant vingt-quatre heures détermine une cystite, caractérisée par des besoins fréquents d'uriner et par la présence de pus dans l'urine. Je ferai con-

naître plus loin le résultat des expériences sur les cobayes et les souris.

Le micro-organisme que j'ai décrit dans les pages précédentes offre une grande ressemblance, ainsi qu'on l'aura déjà remarqué, avec la *bactérie pyogène* décrite par MM. Clado[1], Albarran et Hallé[2]. Cette bactérie est trop connue pour qu'il soit nécessaire d'en reproduire ici la description. Je me bornerai aux observations suivantes :

La *bactérie septique* de M. Clado, inoculée par piqûre dans un tube de gélatine, se présente dans la profondeur sous la forme de lentilles empilées ; à la surface on voit « une couche opaline, dont l'épaisseur est minime, qui s'étend irrégulièrement autour de la piqûre et finit par envahir au bout d'un certain temps tout le terrain jusqu'aux parois du tube ». Dans les cultures plus anciennes apparaît « une sorte de nuage qui envahit le segment supérieur de la gélatine ». En parlant des cultures sur pomme de terre, M. Clado s'exprime de la manière suivante : « Quel que soit l'âge de la culture, jamais elle n'est exubérante ; elle reste toujours sous forme de nappe, comme si l'on avait déposé sur la pomme de terre une légère couche de couleur à l'aide d'un pinceau. »

La *bactérie pyogène* de MM. Albarran et Hallé, qui d'après ces auteurs est identique à la bactérie septique de M. Clado, forme à la surface des cultures par piqûres « une couche blanche, hyaline quand elle est très mince, d'un blanc laiteux opaque, tournant plus tard au jaune, quand la culture est ancienne ; parfois très exubérante » ; dans la profondeur les mêmes colonies isolées, lenticulaires, décrites par M. Clado. « Sur pomme de terre il se produit une belle culture pulpeuse, plus ou moins visqueuse, exubérante, blanc jaunâtre, tournant tardivement au jaune brun. »

Les divergences dans la description que donnent de cette

1. Clado, *Étude sur une bactérie septique de la vessie.* Thèse de Paris, 1887.

2. Albarran et Hallé. Note sur une bactérie pyogène et sur son rôle dans l'infection urinaire. Note lue à l'Académie de médecine, par M. Guyon, dans la séance du 21 août 1888.

bactérie les différents auteurs, me semblent s'accorder assez bien avec les variations que j'ai constatées pour le micro-organisme isolé par moi.

J'ai eu à Paris l'occasion d'étudier la bactérie pyogène et j'en possède encore une culture pure que M. Hallé a eu l'obligeance de me céder. Durant les deux années environ que je l'ai cultivée, elle s'est toujours montrée sur gélatine avec la forme opaque et elle s'est généralement comportée d'une façon exactement conforme à la description que MM. Albarran et Hallé en ont donnée. A cet égard je dois cependant faire remarquer que j'ai constaté dans les cultures la formation de bulles de gaz, circonstance non signalée par ces auteurs, et que, quant aux dimensions de cette bactérie « sous sa forme typique moyenne », j'ai trouvé les mêmes chiffres que ceux indiqués plus haut pour les bâtonnets isolés par moi, au lieu de 4 à 6 μ de longueur sur 2 μ de largeur, suivant les indications de MM. Albarran et Hallé.

Or, parmi les microbes que j'avais isolés des urines pathologiques, il s'en trouva un qui dès les premiers jours présenta des cultures opaques et conserva cette forme pendant plusieurs mois. Étudié de toutes les manières possibles comparativement à la bactérie pyogène, il montra la plus parfaite conformité, de sorte que je ne pouvais douter de leur identité. Pour ce qui concerne mes autres cultures qui offraient bien une grande ressemblance avec la bactérie pyogène, mais en différaient par leur faculté de former des cultures transparentes sur gélatine, j'étais encore incertain, ne sachant si je devais les regarder comme appartenant à la même espèce, lorsque les circonstances vinrent plaider en faveur de cette dernière opinion.

Le malade dont l'urine m'avait fourni ma culture opaque, mourut quelques mois après et, à l'autopsie, j'ensemençai des plaques de gélatine avec l'urine de la vessie, le pus des abcès miliaires dans les reins et le parenchyme de la rate. Sur ces plaques il ne se forma que des colonies uniformes, mais d'un aspect tout différent de celles que j'avais antérieurement obtenues de l'urine du même malade. Elles étaient minces, étendues sur la surface, transparentes et tout à fait semblables à mes autres cultures transparentes.

Quelques jours plus tard, j'observai que ma culture opaque, cultivée pendant quelques semaines dans de l'urine normale, s'était transformée également, dans ce milieu, en variété transparente, ce dont je m'assurai en ensemençant des plaques de gélatine avec cette culture sur urine.

J'ai réussi, de plus, par un procédé que j'indiquerai plus bas, à produire la même transformation en forme transparente chez ma culture de la bactérie pyogène qui avait, jusqu'à ce temps, gardé si obstinément sa forme opaque.

En poursuivant l'étude de mes cultures, j'ai eu encore, à maintes reprises, l'occasion de me convaincre que les dissemblances observées à un moment donné, soit entre mes propres cultures de provenance différente comparées entre elles, ou avec celle de la bactérie pyogène, sont toutes de nature à pouvoir se reproduire dans une série de cultures de même provenance. Les autres caractères étant les mêmes, je suis donc conduit à les regarder toutes comme appartenant à une seule espèce polymorphe, dont MM. Albarran et Hallé ont décrit la variété opaque sous le nom de *bacterium pyogenes*.

Parmi les bactéries pathogènes antérieurement décrites, il en est une qui attira mon attention par la ressemblance frappante qu'elle offre avec les microbes de l'infection urinaire, décrits plus haut : même polymorphisme dans les formes microscopiques, même aspect variable dans les cultures, mêmes qualités pyogènes et toxiques. Je veux parler du *bacterium coli commune* trouvé par M. Escherich dans le contenu intestinal des nourrissons, et depuis retrouvé par plusieurs auteurs dans l'intestin de l'homme ainsi que des animaux examinés à ce sujet. Pour la description détaillée de cette bactérie, je renvoie le lecteur aux ouvrages de MM. Escherich[1], Laruelle[2] et autres.

Je me proposai d'examiner jusqu'à quel point les particularités de cette bactérie et celles des microbes urinaires se couvraient, et voici les résultats de cet examen.

1. Escherich, *Die Darmbacterien des Säuglings*. Stuttgart, 1886.
2. Laruelle, *Étude bactériologique sur les péritonites par perforation*. (Extrait de la revue *la Cellule*, IV, 1er fascicule.)

En premier lieu, j'ai voulu m'assurer si les microbes isolés de l'urine possédaient deux qualités signalées pour le bacterium coli commune : à savoir, la faculté de cailler le lait et celle de déterminer des altérations caractéristiques dans le canal intestinal des animaux, en particulier des cobayes.

J'ai donc ensemencé quelques-unes de mes cultures, ainsi que la bactérie pyogène, dans du lait stérilisé à l'autoclave. Les cultures étant placées dans l'étuve à 37°, le lait s'est caillé en moins de quarante-huit heures avec développement de bulles de gaz.

J'ai inoculé ensuite des cultures de ces mêmes micro-organismes dans la cavité péritonéale de cobayes qui moururent en moins de vingt-neuf heures et qui, à l'autopsie, présentaient les lésions suivantes : Péritonite séro-fibrineuse avec fausses membranes. Le duodénum et l'intestin grêle présentaient, sauf à la partie inférieure, une couleur rose et un aspect œdémateux. Le contenu de l'intestin était liquide, visqueux, souvent sanguinolent et mêlé de bulles de gaz. La muqueuse était fortement injectée; les plaques de Peyer étaient injectées et tuméfiées, do la grosseur d'un pois. Dans le cæcum on constatait également une injection de la muqueuse et une tuméfaction considérable des plaques. Le gros intestin était rempli de matières plus liquides que d'ordinaire. Les mêmes altérations, bien que moins prononcées, avaient lieu si l'injection avait été pratiquée dans les veines. Les mêmes signes d'une entérite intense s'observaient enfin chez les lapins et les souris blanches infectés de la même manière. Si l'on compare ces faits avec la description que donne M. Escherich des altérations produites chez les animaux par le bacterium coli commune, on y trouvera la plus parfaite conformité.

Je ne pouvais toutefois me contenter d'avoir constaté ces faits. Il était encore nécessaire de comparer directement une culture pure du bacterium coli commune avec les cultures provenant de l'urine. Dans ce but j'ai isolé : 1° du contenu intestinal d'un lapin sain, 2° de l'exsudat d'une péritonite par perforation chez l'homme, des micro-organismes qui possédaient toutes les qualités attribuées par M. Escherich au bacterium coli commune. Étudiés d'autre part en comparaison avec les

micro-organismes urinaires, ils n'en différaient par aucun caractère. J'insisterai seulement sur les faits suivants qui ressortent de cette étude: dans l'urine normale le bacterium coli commune se cultive bien et décompose lentement l'urée. Injecté dans la vessie des lapins il produit les mêmes symptômes d'une cystite purulente mentionnés plus haut pour les microbes urinaires.

Pour ce qui est de la résistance à l'action de la chaleur, tous ces micro-organismes se comportent d'une façon analogue. Il suffit de les maintenir pendant cinq minutes à la température de 58° C. pour les tuer. Portés à 55° pendant le même espace de temps, ils restent vivants, mais leur développement est retardé.

Il me reste encore à mentionner que c'est en employant un procédé indiqué pour le bacterium coli commune que j'ai réussi à transformer la culture opaque de la *bactérie pyogène* en forme transparente. M. Laruelle rapporte « que les formes opaques du bacterium coli commune, cultivées dans du lait, se transforment en variété transparente ». En inoculant un tube incliné de gélatine avec une culture sur lait de la bactérie pyogène, j'ai réussi en effet à produire une culture qui s'étalait sur une partie de sa périphérie sous la forme d'une couche opaline. De nouveaux tubes inoculés avec une parcelle de cette dernière donnèrent des cultures transparentes typiques.

Je pourrais signaler encore d'autres conformités entre le bacterium coli commune et les bactéries urinaires ; mais je pense que les faits que je viens de rapporter suffiront pour justifier l'opinion que j'ai cru pouvoir émettre, à savoir que les micro-organismes que j'ai rencontrés le plus souvent chez les malades urinaires et que je tiens pour identiques à la *bactérie pyogène* des auteurs français, ne sont autre chose que le bacterium coli commune, bactérie dont l'existence peut être considérée comme constante dans l'intestin de l'homme, mais dont le rôle pathogénique dans l'infection urinaire n'a pas été, à mon savoir, jusqu'à présent, entrevue.

Ce fait étant admis, il serait d'un grand intérêt de recon-

1. Laruelle, *op. cit.*, p. 116.

naître par quelles voies ces habitants ordinaires du canal intestinal pénètrent dans les voies urinaires pour y déterminer des altérations pathologiques. N'ayant pas encore fait de recherches spéciales à ce sujet [1] et pour ne pas m'égarer sur le terrain vague des hypothèses, je ne veux pas aujourd'hui me prononcer sur cette question. Toutefois, je suis porté à croire que les faits rapportés dans cette note pourront servir de point de départ à des recherches ultérieures fructueuses, et qui serviront à élucider quelques questions encore obscures relatives à la pathogénie de l'infection urinaire.

Helsingfors, novembre 1891.

1. Je noterai cependant que j'ai examiné, au point de vue bactériologique, 17 urèthres tant normaux qu'affectés d'une uréthrite aiguë ou chronique, et que jamais je n'y ai trouvé ce micro-organisme.

IV

DEUX CAS DE SUPPURATIONS

(THYROÏDITE ET OSTÉOMYÉLITE)

CONSÉCUTIVES A LA FIÈVRE TYPHOIDE ET CAUSÉES PAR LE BACILLE D'EBERTH

Par M. le Dr **ALFRED-L. DUPRAZ**

(TRAVAIL DE L'INSTITUT PATHOLOGIQUE DE LAUSANNE)

Les rapports du bacille d'Eberth et du bacterium coli commune sont un sujet de discussion à l'ordre du jour.

Ces deux bacilles appartiennent-ils à deux espèces différentes et, dans ce cas, comment se distinguent-ils? Les suppurations au cours de la fièvre typhoïde, ou à la suite de cette maladie, sont-elles dues au bacille d'Eberth ou à celui d'Escherich? Voilà autant de points sur lesquels l'accord est loin d'être établi.

La littérature médicale offre peu de cas où la réponse à ces questions soit basée sur toutes les réactions différentielles indiquées entre les deux espèces. Le champ reste ouvert à la discussion et le récit des examens récents peut encore présenter quelque intérêt.

Ceci nous engage à ajouter aux faits décrits par MM. G. Roux, Chantemesse, Gasser, Colzi, Gilbert et Girode, Tavel et Kummer, et Barbacci [1] la relation de deux cas de la clinique chirurgicale de Lausanne que nous avons étudiés dans le labora-

1. Voir les indications bibliographiques à la fin du travail.

toire de M. le professeur Stilling. Une analyse bactériologique complète nous a prouvé que l'agent pyogène dans nos deux cas est le bacille d'Eberth et que les deux espèces bactériennes, si semblables au point de vue morphologique, présentent des caractères différentiels certains.

I

Voici en quelques mots l'histoire de nos malades[1].

Observation I. — O. L..., de Vaulruz (canton de Fribourg), 33 ans, cultivateur, est porteur depuis l'âge de 10 ans d'un goître contre lequel les médications ont été sans effet.

Vers la fin du mois d'août 1891, le malade contracte une fièvre typhoïde qui dure jusqu'à la fin de septembre et se guérit bien.

Le 16 octobre, se produit une fièvre violente et subite, précédée d'un grand frisson. Le malade éprouve des douleurs au cou, le goître se tuméfie et devient douloureux.

Le malade entre à l'hôpital le 3 novembre. On constate qu'il est atteint d'une thyroïdite suppurée.

Le lendemain, M. le professeur Roux incise la tumeur. Il s'en écoule une grande quantité de pus dont l'odeur rappelle celle du pus dans la pérityphlite. On retire ensuite de l'intérieur de la cavité de grands lambeaux de tissu nécrosé.

Guérison complète sans incidents post-opératoires.

Observation II. — F. F..., de Moudon, agriculteur, entre dans le service de chirurgie le 16 novembre 1891.

Ce malade a été soigné dans le service de médecine depuis le 7 octobre 1891 pour une fièvre typhoïde. Quand il se relève pour la première fois, sa jambe enfle et le tibia devient douloureux. Des cataplasmes de farine de lin font disparaître la tuméfaction, mais la douleur persiste.

Le malade avait déjà quelques douleurs dans sa jambe avant sa fièvre typhoïde, mais elles augmentèrent d'intensité depuis celle-ci.

La crête du tibia gauche est bosselée. Douleurs dans toute la diaphyse avec maximum d'intensité au milieu de celle-ci. L'enflure a disparu. Brûlure légère causée par les cataplasmes.

Opération le 23 novembre 1891. Trépanation du canal médullaire au point le plus douloureux. Il en sort du sang rouge brun. Un peu de ce sang et de moelle osseuse sont recueillis soigneusement pour l'examen bactériologique. Guérison par première intention.

1. Nous remercions M. le professeur Roux de l'amabilité avec laquelle il nous a permis de nous servir de ces deux cas de son service et nous en a facilité l'étude clinique.

II

Les mêmes procédés ont servi à l'étude des deux cas et les résultats obtenus concordent : il nous suffira donc de rapporter avec quelques détails le premier. Nous ajouterons en terminant quelques mots sur le second, dans lequel nous avons fait une constatation intéressante.

Premier cas. — Dès que le pus s'écoule de la plaie, il est recueilli avec les précautions d'usage dans des tubes stérilisés.

Quant aux lambeaux extirpés au cours de l'opération, nous les durcissons immédiatement à l'alcool absolu.

Voici les résultats de notre examen :

1° *Fragments nécrosés.* — Ce sont des membranes déchiquetées, blanc jaunâtre, grisâtres, parsemées par endroits de taches noires, vestiges d'anciennes hémorrhagies. Leur épaisseur varie de 1/2 à 1 millimètre. Les points les plus épais ont une consistance plus ferme. La pression y produit des craquements dus à un début de calcification.

L'examen microscopique nous montre une trame de tissu conjonctif dense, cicatriciel, à noyaux très rares, sauf à la face interne. Les vaisseaux y sont peu abondants. Ce tissu est disposé en lames parallèles, séparées dans les points où siègent les vaisseaux, par une petite quantité de tissu plus lâche. Ici, de même qu'à la surface où un peu de pus est resté adhérent, on trouve de nombreux petits bacilles, isolés ou formant quelquefois des groupes plus ou moins nombreux. Ces bactéries se colorent par le violet de méthyle, le bleu de méthylène (solution de Kuhne) et la solution de Ziehl. Ils se décolorent par la méthode de Gram.

On ne retrouve nulle part la structure alvéolaire du corps thyroïde.

2° *Pus.* — Les lamelles préparées pour l'examen du pus montrent les mêmes micro-organismes isolés ou réunis par groupes de 6 à 10, tous placés parallèlement les uns aux autres et rarement enchevêtrés.

Ce qui frappe plus que dans les coupes du tissu, c'est un grand polymorphisme : à côté du bacille raccourci, on en

voit d'autres plus allongés et semblant formés par les petits bacilles placés bout à bout.

Ici encore, l'emploi de la méthode de Gram est suivi de la décoloration des bacilles comme des autres éléments du pus.

Le jour même de l'opération, nous ensemençons avec le pus des plaques d'agar et des plaques de gélatine. Les premières se placent dans une étuve chauffée à 28° et les secondes restent exposées dans le laboratoire dont la température est de 16°.

Le lendemain, on constate sur les plaques d'agar des colonies de deux aspects différents, mais formées en réalité de la même espèce microbienne. Ceci tient au degré de développement des colonies : celles de la surface de la plaque forment un voile léger, blanchâtre, à bords festonnés, à couches concentriques, bleu par transparence, opalescent par réflexion; celles de la profondeur se présentent comme des points ovoïdes, jaunâtres, à bords très nets, non sinueux.

On peut, du reste, observer le passage d'une forme à l'autre dans le cours du développement des colonies.

Les cultures sur plaques de gélatine n'ont montré que cinq jours après l'ensemencement des colonies appréciables à l'œil nu. Ces colonies ressemblent exactement à celles qui se sont développées sur agar. Cependant, celles de la surface sont plus épaisses et plus opaques à leur périphérie.

Les espèces bactériennes qui se développent ne liquéfient par la gélatine.

Ces colonies sont formées des mêmes bacilles que ceux du pus et des fragments nécrosés. Le polymorphisme est le même. Les petites bactéries sont animées de mouvements très rapides de giration et de reptation, tandis que les formes allongées se déplacent plus lentement, par des mouvements serpentiformes.

Aucune autre espèce de microbes ne s'est développée dans nos plaques.

III

Nous avons donc ici un bacille qui rappelle, par tous ses caractères morphologiques, le bacille d'Eberth et le bacterium

coli commune. Il nous reste à déterminer lequel a été l'agent de suppuration dans nos deux cas. Cette détermination nous montrera en même temps s'il y a une distinction réelle entre les deux espèces.

Dans ce but, nous avons essayé, avec les cultures pures que nous avons obtenues de nos plaques, les réactions différentielles indiquées par les auteurs qui se sont occupés de cette question. Pour obtenir plus de certitude dans nos résultats, nous avons toujours fait des expériences comparatives avec des cultures du bacille d'Eberth conservées depuis quelque temps dans le laboratoire et avec des cultures du bacterium coli commune, retiré de l'intestin d'un enfant de 2 ans, mort à la suite de la ponction d'une hydrocéphalie.

Voici l'aspect de nos cultures en tubes sur gélatine, sur agar, sur pomme de terre et dans le bouillon peptonisé.

Les cultures sur gélatine s'étalent à la surface en formant un disque mince, à bords festonnés, analogue à celui des plaques.

Le long du trait d'ensemencement, les colonies poussent serrées les unes contre les autres, formant de petits points blanchâtres, comme ceux qui se trouvent dans l'épaisseur des plaques de gélatine.

La gélatine ne se liquéfie pas au cours du développement des colonies.

Sur agar on voit une traînée blanchâtre peu épaisse, qui s'étend peu à peu à partir du trait d'ensemencement et recouvre toute la surface de la culture.

Un examen attentif d'une culture sur pomme de terre y montre un enduit visqueux, quelquefois blanc jaunâtre (dans les vieilles cultures), le plus souvent incolore.

Le bouillon ensemencé avec les cultures se trouble et il se forme au fond du tube un dépôt floconneux grisâtre, avec une légère nuance brune, qui n'augmente pas très rapidement. Ce dépôt se déplace assez facilement quand on agite le tube.

Des cultures du bacille d'Eberth se comportent exactement de même, tandis que celles du bacterium coli commune se développent plus rapidement et produisent une couche plus épaisse, soit sur agar, soit dans le bouillon.

Les réactions physiologiques et chimiques nous permettent d'accentuer la différenciation, surtout quand on les fait comparativement avec les trois espèces.

Nous avons vérifié les assertions de Gasser[1] au sujet des cultures sur gélose fuchsinée : le bacille de la thyroïdite se comporte comme celui de la fièvre typhoïde. Ces espèces sont aussi plus sensibles que le bacterium coli commune à l'action de l'acide phénique.

La réaction de l'indol n'existe que pour ce dernier bacille.

Nous avons surtout étudié dans de nombreux essais la formation des sucres sous l'action des différentes espèces. Nos résultats concordent exactement avec ceux de MM. Chantemesse et Widal[2]. La fermentation de la lactose par l'action du bacterium coli commune s'est toujours reproduite au cours de nos expériences; les deux autres bacilles ne l'ont jamais montrée. Aussi la réaction du premier bouillon était fortement acide pendant que celle des deux autres restait franchement alcaline. Des cultures qui ont passé quinze jours à l'étuve à 37° montrent encore le même fait comme les premiers jours après l'ensemencement, à moins que l'on n'y ajoute du carbonate de chaux pour neutraliser l'acide qui se produit.

Quant à la fermentation des autres sucres, le bacille typhique l'a produite comme l'affirme M. Dubief[3], mais beaucoup plus lentement et avec une intensité beaucoup moins grande que le bacterium coli commune. La réaction du milieu de culture et la différence dans le dégagement des bulles d'acide carbonique l'indiquent d'une façon très nette.

Le lait n'a été coagulé que par le bacterium coli commune. Ce fait est du reste en corrélation avec la fermentation de la lactose et sa transformation en acide lactique.

Tous ces caractères nous autorisent à dire que l'agent pathogène dans nos deux cas de suppuration (il y avait des globules de pus dans le sang de l'ostéomyélite et le bacille qui s'y trouve se comporte comme celui qui provient du goître) est le bacille d'Eberth.

1. *Archives de méd. expériment.*, 1890.
2. *Bulletin de la Soc. de biologie*, n° 31, 1891.
3. *Id.*, n° 28, 1891.

IV

Pour rendre notre démonstration complète, il nous reste encore à parler des résultats de l'inoculation comparative de nos cultures pures aux animaux.

Nous avons injecté des cultures d'âges différents à des lapins et à des cobayes, dans le tissu cellulaire sous-cutané et dans la veine jugulaire.

I. *Injection sous-cutanée du bacille de la thyroïdite et de l'ostéomyélite.*

Le 23 novembre, nous injectons sous la peau du dos d'un lapin de 2400 grammes, avec les précautions d'usage, un centimètre cube d'une culture laissée pendant trois jours dans l'étuve à 37°.

Les jours suivants, le poids du lapin diminua d'une façon assez notable.

Le 4 décembre, l'animal ne pèse plus que 2020 grammes. Nous le tuons.

Les organes internes paraissent normaux; l'intestin et les ganglions du mésentère ne montrent pas de lésions.

A l'endroit où l'injection a été faite, il existe entre la masse sacro-lombaire et les muscles de la paroi postérieure de l'abdomen une collection purulente, longue de 12 centimètres, large de 3 centimètres, qui renferme un pus blanc, crémeux, très épais. Ce pus renferme le bacille injecté à l'exclusion de tout autre, mais il y est peu abondant, probablement à cause de l'âge de la maladie.

On retrouve les mêmes bacilles en plus grande quantité dans les parois de l'abcès.

Les plaques de gélatine ensemencées le jour de la mort du lapin, donnent au bout de cinq jours (comme le pus de la thyroïdite) des colonies entièrement semblables aux premières et formées de la même espèce bactérienne. Ces colonies sont peu nombreuses, elles ne liquéfient pas la gélatine.

L'*injection intra-veineuse* du même bacille ne nous a pas

donné de lésions appréciables, probablement parce que nous avons attendu trop peu de temps avant de sacrifier l'animal.

Cependant le sang contenait des bacilles et les plaques d'agar ensemencées avec ce liquide ont fourni des colonies dans lesquelles le bacille injecté se retrouvait à l'état de pureté.

II. *Expériences comparatives avec le bacille typhique et le bacterium coli commune.*

a. Le bacille d'Eberth injecté sous la peau d'un cobaye a produit au point d'inoculation un abcès étendu, dans lequel ce bacille s'est retrouvé à l'état de pureté. Cet abcès ressemble à celui que cause l'injection du bacille de la thyroïdite.

b. Quant au bacterium coli commune, il produit aussi un abcès qui nous a paru se développer plus rapidement et d'une façon plus intense que ceux qui sont dus aux autres espèces.

Les plaques d'agar ensemencées avec le sang et la moelle osseuse de l'ostéomyélite nous ont fourni des colonies de deux espèces microbiennes : l'une est le bacille d'Eberth, nos essais nous l'ont démontré.

L'autre forme sur la plaque des colonies blanchâtres, très denses et opaques, à bords largement festonnés. Le microscope y montre des bacilles longs, très mobiles, analogues au bacille de la pomme de terre. Cette analogie se retrouve dans les cultures sur agar et sur pomme de terre où la colonie forme rapidement (en douze heures) un voile épais, blanc grisâtre, tourmenté ou réticulé. Ce bacille liquéfie la gélatine.

C'est le bacille de la pomme de terre. Mais comment a-t-il pénétré dans la moelle osseuse ? L'observation clinique nous fournit la clef de l'énigme : le malade a eu une brûlure légère à la suite de l'emploi des cataplasmes. Le bacille provient-il de la farine de lin ? Il est bien facile de s'en assurer. Il suffit de confectionner un cataplasme suivant le mode habituel et d'en ensemencer quelques fragments sur des plaques d'agar. L'événement a confirmé nos prévisions en nous faisant

assister au développement du même bacille sur nos plaques. Cette espèce a probablement passé à travers une solution de continuité des téguments due à la brûlure et s'est transportée à l'endroit irrité par la présence du bacille d'Eberth. Ce micro-organisme n'étant pas pathogène, sa présence dans le foyer d'ostéomyélite n'infirme en rien les conclusions que nous avons posées plus haut. Mais la constatation de ce fait prouve toute l'importance qu'il faut attacher à l'asepsie des remèdes dont on se sert en applications locales : il pourrait pénétrer de cette manière dans l'organisme des espèces plus dangereuses que l'inoffensif bacille de la pomme de terre.

Lausanne, 15 décembre 1891.

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

G. Roux. *Le bacille d'Eberth est pyogène.* Lyon méd., 1888, n° 26.

Chantemesse et Widal. *Différenciation du bacille typhique et du bacterium coli commune. Compte rendu hebdom. des séances de la Soc. de biologie,* n° 31, 1891.

Gilbert et Girode. *Sur le pouvoir pyogène du bacille d'Eberth. Id.*, n° 16, 1891.

Dubief. *Sur la biologie comparée du b. typhique et du b. coli commune. Id.* n° 28, 1891.

Gasser. *Arch. méd. expériment.*, 1890.

E. Kummer et E. Tavel. *Deux cas de strumite hématogène. Rev. chirurg.* Juin 1891.

Colzi. *Thyroïdite aiguë suppurée post typhum. Sperimentale,* XLV, 2.

O. Barbacci. *Périostite costale suppurée due au bacille typhique. Sperimentale.* Analyse de la *Sem. médicale,* 26 novembre 1891.

V

NOTE SUR DEUX CARACTÈRES DIFFÉRENTIELS ENTRE LE BACILLE D'EBERTH ET LE BACTERIUM COLI COMMUNE

Par M. R. WURTZ

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS

L'un de ces caractères est déjà connu depuis longtemps. Il consiste en ce fait que le bacterium coli commune coagule fortement le lait, tandis que le bacille d'Eberth ne le coagule pas. Escherich, en 1885[1], avait signalé cette particularité pour le bacterium coli.

Dans un récent mémoire paru dans ces Archives, M. Malvoz[2] s'exprime en ces termes : « Le lait est fortement coagulé par le bacterium coli commune ; après trois jours à 37°, il se forme un coagulum ferme, blanchâtre, comprenant presque toute la masse de la culture. Ce coagulum est creusé de vacuoles et de sillons ; il surnage un peu de liquide clair, incolore ; la réaction, primitivement presque neutre, est devenue fortement acide. (Le microbe de Gaffky ne coagule pas le lait.) »

Dans une communication récente, MM. Chantemesse et Widal[3] ont montré comment on pouvait différencier, de la façon la plus simple, ces deux micro-organismes.

1. ESCHERICH, *Beiträge zur Kenntniss der Darmbacterien* (*Münchener Medicinische Wochenschrift*, 1886, n° 1, p. 43.
2. MALVOZ, *Arch. de méd. expér.*, t. III, 1891, n° 5, p. 599.
3. *Comptes rendus de l'Acad. de médecine*, Séance du 14 oct. 1891.

Pour cela, ils emploient le bouillon ordinaire additionné de 2 p. 100 de lactose, Le bacterium coli commune y détermine, déjà au bout de douze heures, une fermentation extrêmement vive se manifestant par le dégagement de nombreuses bulles de gaz. Ces bulles, s'assemblant à la surface de niveau du tube de bouillon, y forment une collerette caractéristique. Le bacille d'Eberth ne produit aucune fermentation. Cette différence est constante et des plus nettes.

Il est facile de mettre en évidence, non plus le dégagement de gaz, mais la formation ou la non-formation d'acide lactiqué par dédoublement ou non dédoublement du lactose, en employant l'artifice suivant. Il consiste à additionner des tubes contenant du lactose avec de la teinture de tournesol neutre ou légèrement alcaline, de façon à les colorer en bleu violet.

L'expérience se fait très facilement avec les milieux solides. Sur des tubes inclinés de gélose légèrement alcaline additionnés de 2 p. 100 de sucre de lait et d'une quantité de teinture de tournesol suffisante pour les colorer en violet clair, on sème d'une part le bacille d'Eberth, d'autre part le bacterium coli commune. On place ces tubes à l'étuve à 37°, et au bout de douze heures déjà on a une différentiation des plus nettes entre les deux bacilles.

Cette différence est fournie par l'aspect et la couleur des deux tubes. Celui où l'on a semé le bacille d'Eberth est resté bleu dans toute la partie qui correspond à la strie d'ensemencement[1]. Il ne présente pas de bulles de gaz. Le tube ensemencé avec le bacterium coli commune est rouge vif, et porte dans sa profondeur de nombreuses bulles de gaz, qui parfois décollent la gélose des parois du verre. Mais le procédé que nous recommandons de préférence est le suivant : Si dans une plaque de Petri, où l'on a répandu cette gélose colorée, on

1. Il arrive quelquefois que, au bout de vingt-quatre heures, le fond du tube soit coloré en violet rougeâtre. Cela tient vraisemblablement au fait suivant : le sucre de lait du commerce contient toujours des traces de glucose. Or, ainsi que Dubief l'a démontré, le bacille d'Eberth dédouble le glucose et le fait fermenter. C'est l'acide lactique ainsi formé qui fait virer faiblement le tournesol. Du reste, après quarante-huit heures, la teinte du tube est déjà redevenue bleue, et cette teinte bleue ne fait que s'accentuer à mesure que la culture vieillit.

ensemence par strie les deux bacilles, on verra se produire, de la façon la plus saisissante, cette différence, au bout d'un séjour de quelques heures dans l'étuve à 37°. Le trait d'ensemencement du bacille d'Eberth restera blanc, et la gélose qui l'entoure gardera sa teinte bleue. Au contraire, le trait d'ensemencement du bacterium coli sera entouré d'une auréole rouge groseille, qui ne tardera pas à envahir au bout de quelques jours toute la plaque.

Dans les tubes de gélose inclinée la teinte bleue des tubes de bacille d'Eberth ne fait que s'accroître avec le temps.

Les tubes de bacterium coli restent toujours rouges. On observe assez souvent au fond des tubes une décoloration de la gélose, mais la partie inclinée où se trouve la strie reste toujours bleue ou rouge.

Pour fabriquer ces tubes de gélose, il est nécessaire d'employer quelques précautions. La proportion de 2 à 3 p. 100 de sucre de lait dans le milieu nutritif ne devra pas être dépassée. De plus, ces tubes devront être stérilisés à une température de 110° seulement, avant toute addition de tournesol. Pendant qu'ils sont encore liquides, on y ajoutera, avec une pipette Pasteur, la quantité suffisante de teinture alcaline de tournesol stérilisée préalablement à l'autoclave à 105°. Une trop haute température détruit les propriétés de cette teinture. On peut réussir parfois en ajoutant d'abord le sucre de lait et le tournesol à la gélose, et en stérilisant le tout ensemble à 105°; mais les tubes que l'on obtient ainsi n'ont pas toujours tous la même nuance, qui doit être d'un bleu violet. Nous recommandons donc le premier procédé indiqué.

Du reste, avec le bouillon lactosé, avec l'urine lactosée, additionnés de tournesol, on obtient également la même différentiation. On peut même, et c'est là un procédé très facile, stériliser à 120° des tubes de lait pendant trente minutes, et verser, avec pureté, à la surface du coagulum jaunâtre qui se produit dans les tubes, un centimètre cube environ de teinture de tournesol bleue.

Cette teinture diffuse peu à peu dans le lait. Si on sème les deux bacilles dans ce milieu coloré, on aura les mêmes résultats que ci-dessus.

Le bacterium coli commune donnera une coloration rouge lie de vin. Le tube ensemencé avec le bacille typhique ne changera pas d'aspect[1].

Tous les spécimens de bacille typhique que j'ai employés, et avec lesquels j'ai ensemencé les tubes colorés, m'ont donné les mêmes résultats. Aucun d'entre eux n'a fait virer au rouge le tournesol contenu dans les tubes. Cette coloration bleue a même augmenté d'une façon très nette, à mesure que les cultures vieillissaient. Au contraire, les tubes ensemencés avec les nombreux échantillons de bacterium coli commune que j'avais à ma disposition ont tous rougi le tournesol en formant des bulles de gaz abondantes dans l'épaisseur de la gélose[2]. On peut donc, par cette réaction colorée, différencier rapidement et sûrement les deux bacilles d'Eberth et d'Escherich.

Le second caractère différentiel entre ces deux micro-organismes est le suivant : On sait (l'expérience est due à MM. Chantemesse et Widal[3]) que si on sème du bacille d'Eberth sur un tube incliné contenant un milieu solide (gélatine ou gélose), et qu'après un certain temps de séjour à l'étuve, on gratte avec un couteau de platine la culture qui s'est développée, un nouvel ensemencement du bacille d'Eberth sur la surface ainsi grattée ne donnera lieu à aucun développement. Cette particularité n'est d'ailleurs pas spéciale à ce micro-organisme. On l'observe entre autres de la façon la plus nette sur les cultures de morve.

Si l'on gratte ainsi, après un séjour de huit à dix jours à l'étuve à 38°, des cultures, sur gélose inclinée, de bacille d'Eberth, et qu'on y ressème du bacterium coli commune, on verra que ce bacille s'y développe, moins abondamment il est vrai que sur un tube vierge, mais d'une façon très nette et très appréciable.

1. Il arrive parfois que les tubes de bacille d'Eberth en milieu coloré liquide se décolorent complètement au bout de vingt-quatre heures de séjour à l'étuve. Il ne reste qu'une collerette bleue à la surface du tube. Il y a probablement là un phénomène de réduction. On sait en effet que l'hydrogène naissant décolore les solutions alcalines de tournesol. L'ammoniaque, que le bacille d'Eberth sécrète en grande quantité, alcalinise tout le tube. La même décoloration peut s'observer pour les tubes de bacterium coli.

2. Cette formation de bulles de gaz s'observe aussi fréquemment dans les tubes de gélose ordinaire, non lactosée.

3. *Arch. de physiol.* 1887, p. 230.

Si, au lieu de prendre des tubes de gélose ordinaire, on prend les tubes lactosés et additionnés de tournesol, le développement du bacterium coli commune se verra encore plus nettement. Il déterminera une auréole rouge autour du point d'ensemencement, et au bout d'un certain temps il pourra se former de petites bulles de gaz.

Il faut avoir soin, pour que cette expérience soit bien démonstrative, de ne semer que des traces de culture, et préférablement de culture dans le bouillon, sur les surfaces ainsi raclées et dénudées. On ne doit pas voir la trace de l'ensemencement. Ce développement du bacterium coli s'observe sur des cultures dénudées de bacille d'Eberth, âgées de plus d'un mois.

Dans le bouillon, la même différence peut s'observer, mais d'une façon beaucoup moins constante. On filtre, sur un filtre Pasteur, une vieille culture de bacille d'Eberth, ayant séjourné deux mois à l'étuve à 37°; l'on répartit avec pureté, dans des tubes à essais, ce bouillon filtré, et on les met à l'étuve pendant un ou deux jours, pour s'assurer qu'ils sont privés de tout germe. On y sème alors des traces de bacille d'Eberth et de bacterium coli. Les tubes où ce dernier microbe a été ensemencé se troublent au bout de vingt-quatre heures; les tubes contenant le bacille d'Eberth restent parfaitement limpides [1]. L'expérience a réussi constamment avec des bouillons additionnés de 20 p. 1000 de glucose et dont la réaction, au bout de deux mois, était nettement acide. Dans le bouillon ordinaire, avec des cultures n'ayant qu'un mois de date, le bacille d'Eberth s'est développé dans certains cas.

Dans le bouillon ordinaire, le bacille d'Eberth, de même que le bacterium coli ainsi que bon nombre d'autres micro-organismes (bacille lactique, V. Metschnikovii) détermine une abondante formation d'ammoniaque. Le fait est facile à mettre en évidence. Si à l'intérieur d'un tube de bouillon ensemencé depuis quelques jours avec le bacille typhique ou le

1. On est obligé de s'en tenir à cette preuve, le réensemencement ne pouvant donner un criterium, car les germes qu'on a semés restent vivants dans ce milieu qui est seulement impropre à leur culture.

bacterium coli, on introduit, sans toucher au liquide, une baguette mouillée avec de l'acide chlorhydrique, on voit se former d'épaisses fumées de chlorhydrate d'ammoniaque. On constate de plus, au papier de tournesol, que ce bouillon a une réaction fortement alcaline. On peut aisément recueillir cette ammoniaque en distillant dans le vide une vieille culture de bouillon typhique, et en recueillant les produits distillés dans de l'eau acidulée avec de l'acide chlorhydrique. Cet acide est rapidement saturé, et après évaporation on obtient des cristaux de chlorhydrate d'ammoniaque avec leur forme caractéristique en feuilles de fougère. L'addition de chlorure de platine à la solution de ce chlorhydrate donne des cristaux octaédriques de chloroplatinate d'ammonium.

Cette ammoniaque semble jouer un certain rôle dans le non-développement du bacille d'Eberth dans les expériences que nous avons signalées plus haut. En effet, si l'on neutralise une vieille culture de bacille d'Eberth, qu'on la filtre au filtre Pasteur et qu'on y sème des traces du bacille d'Eberth, celui-ci s'y développera très bien. Il en est de même si on chasse l'ammoniaque par distillation. Le résidu repris par l'eau, filtré et ensemencé avec des traces de bacille d'Eberth, donnera des cultures assez abondantes de ce micro-organisme.

Le même bouillon de culture, filtré simplement et ensemencé de la même façon sans avoir subi aucune espèce de traitement, restera stérile, ou ne donnera qu'au bout de plusieurs jours un trouble extrêmement léger.

Le bacille typhique ne se développe pas sur des tubes de gélose de bacterium coli commune qui sont restés un certain temps à l'étuve et qui ont été grattés avec soin. Cela tient vraisemblablement à la même cause, à une trop grande alcalinité du milieu, due à la production abondante d'ammoniaque par le bacterium coli.

CONCLUSIONS.

1° En semant dans des milieux légèrement alcalins additionnés de sucre de lait et de teinture de tournesol le bacille d'Eberth et le bacterium coli, on a au bout de vingt-quatre heures une différentiation des plus nettes entre ces deux micro-orga-

nismes. Le bacterium coli rougit énergiquement le tournesol et développe des bulles de gaz. Le bacille d'Eberth lui laisse sa coloration bleu violet.

2° Si, sur des tubes de gélose, on sème le bacille d'Eberth, et qu'au bout d'un temps suffisant de séjour à l'étuve, on racle la surface de culture, le bacille d'Eberth ne se développe plus sur la surface ainsi dénudée ; le bacterium coli s'y développe. D'autre part, le bacille d'Eberth ne se développe pas non plus sur les cultures de bacterium coli dénudées de la même façon.

VI

INFLUENCE DE LA DESSICCATION SUR LE BACILLE DU CHOLÉRA

Par **A. F. GUYON**,
Interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

On sait que, dans ses premières études sur le bacille du choléra, Koch [1] admit qu'il ne résiste pas à la dessiccation au delà de quelques heures (vingt-quatre heures au maximum). Cette constatation avait pour lui une double signification : d'une part, absence de spores, c'est-à-dire de formes durables du bacille virgule ; d'autre part, impossibilité de la contagion par l'air transportant les microbes desséchés. Ne fallait-il pas, en effet, pour que ceux-ci fussent conservés vivants et doués de contagiosité, qu'ils eussent été maintenus à un degré d'humidité incompatible avec leur dispersion dans l'air ? Cette opinion, confirmée par la plupart des travaux ultérieurs, a été généralement adoptée.

Dès le début cependant, certains observateurs rapportèrent des faits peu en accord avec elle. Hueppe [2] d'un côté, Finkler et Prior [3] de l'autre, signalèrent, presque simultanément, dans les cultures du bacille virgule, l'existence de formes plus

1. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1884, p. 482.
2. *Uber die Dauerformen der sogenannten Komabacillen* (*Fortschr. der Medizin*, 1885, p. 619).
3. *Forschungen über Cholerabacterien* (*Ergänzungshefte zum Centralblatt für allgemeine Gesundheitspflege*, 1885, Band I, Heft 5 et 6, p. 279).

résistantes, selon eux, que les formes ordinaires. Hueppe constata qu'une culture sur agar, maintenue pendant quatre jours à 37°, puis abandonnée à la température de la chambre, était encore vivante au bout de dix mois, bien qu'à peu près desséchée. Puis, examinant des cultures soit en gouttes suspendues, soit dans des cellules de Geissler, il assista à la formation de boules le long des spirilles ou à l'extrémité des virgules, et les considéra comme des arthrospores. Enfin, il vit celles-ci se transformer sous ses yeux en virgules. Il conclut donc qu'il avait découvert, pour le bacille du choléra, un mode de fructification par arthrospores, arthrospores caractérisées par une vitalité plus grande que les formes végétatives, notamment par leur résistance à la dessiccation. Mais, pour établir cette résistance plus grande, Hueppe n'apporta pas d'expériences directes.

Les premières recherches instituées à cet égard furent celles de Finkler et Prior. Dans de vieilles cultures du bacille qu'ils ont décrit et du bacille du choléra asiatique, ces auteurs avaient constaté que les virgules et les spirilles n'existent plus et ont fait place à un dépôt informe à l'œil nu, granuleux au microscope. Or une parcelle de ce dépôt, transportée dans de nouveaux tubes de gélatine ou de bouillon, engendrait une culture pure de bacilles virgules. Ils pensèrent donc que le dépôt granuleux est une forme particulière des bacilles, une étape de leur existence pendant laquelle ceux-ci vivent d'une façon latente. Cette forme nouvelle devait être plus résistante que la forme originelle, puisqu'elle s'y substituait pendant de longs mois, pour la reproduire ensuite dans un milieu nutritif approprié. Afin de vérifier cette hypothèse, Finkler et Prior firent l'expérience suivante : ils étalèrent une partie du dépôt granuleux sur des lames de verre, et placèrent le tout dans l'exsiccateur, en présence d'acide sulfurique ou phosphorique; puis, à des intervalles variant de quelques jours à trois mois et demi, ils ensemencèrent l'enduit desséché dans du bouillon, et purent voir se développer, même dans ce dernier cas, une culture caractéristique de bacilles virgules. L'existence de formes durables, constituées par le dépôt granuleux des vieilles cultures, semblait donc bien établie par leurs recherches.

Ces résultats ne furent pas confirmés par les travaux ultérieurs de Zässlein, de Babes, de Neisser [1]. Ces auteurs constatèrent, il est vrai, la présence des formes arrondies et granuleuses dans les vieilles cultures ; mais ils ne les trouvèrent pas douées d'une résistance supérieure à celle des virgules et des spirilles.

Il faut arriver aux travaux plus récents de Kitasato [2] et de Berkholtz [3], pour avoir l'explication de ces divergences. Dans un travail d'ensemble sur la résistance du bacille cholérique à la dessiccation et à la chaleur, Kitasato se servit de cultures d'âges différents et de provenances variables ; il les dessécha sur fils de soie ou sur lamelles couvre-objets, à la température de 20°, en les plaçant soit à l'air libre, soit, dans l'exsiccateur, en présence de l'acide sulfurique. Ses constatations peuvent se résumer ainsi : il n'y a aucune différence entre les cultures jeunes et les cultures vieilles au point de vue de leur résistance ; celle-ci dépend surtout du mode de dessiccation. Ainsi les cultures desséchées sur fils de soie demeurent plus longtemps vivantes que les cultures desséchées sur lamelles (quatorze jours au maximum dans le premier cas, deux jours seulement dans le second) ; elles résistent de même beaucoup mieux, desséchées dans l'exsiccateur que desséchées à l'air libre (quatorze jours et quatre jours). La survie sur les fils de soie n'est pas étonnante, puisque les fils ne peuvent être desséchés que progressivement de leur surface à leur centre ; elle surprend davantage, constatée dans l'exsiccateur. Mais Kitasato l'explique en disant que, dans ce dernier, l'intensité même de la dessiccation détermine la formation d'une coque superficielle qui protège longtemps les couches profondes. Si donc, conclut-il, le bacille survit, dans certaines conditions, aux limites indiquées par Koch, ce n'est pas à cause d'une résistance plus grande, c'est à cause d'une dessiccation incomplète.

Les recherches de Berkholtz, contemporaines des précédentes, sont poussées encore plus avant. Elles ont été faites

1. *Zeitschr. für Hyg.* Bd IV, p. 193.
2. *Id.*, Bd V, Heft 1, 1889.
3. *Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundh.* Bd V, p. 1, 1889.

avec des cultures de toute provenance, agar, gélatine, bouillon, pomme de terre, desséchées à l'air libre ou dans l'exsiccateur, sur des morceaux de verre, des lamelles couvre-objets, des fils de soie, de la terre de jardin stérilisée. Les résultats obtenus sont analogues à ceux de Kitasato, mais montrent que, dans l'exsiccateur, le bacille du choléra peut survivre encore plus longtemps que ne l'ont admis et ce dernier auteur, et même Finkler et Prior. En effet, sur fils de soie, la survie moyenne est de quinze à trente jours, mais elle a été, dans deux cas, de cent soixante-sept et cent quatre-vingt-six jours. L'écart est grand, comme on voit, et Berkholtz se borne à le constater sans pouvoir l'expliquer. Toutefois ses conclusions ne diffèrent pas des conclusions de Kitasato. Elles sont encore une fois contraires à la théorie de Hueppe sur les arthrospores, de Finkler et Prior sur les formes granuleuses, puisqu'elles sont fondées sur les constatations suivantes : les cultures jeunes (d'un à trois jours) sont plus résistantes que les cultures vieilles ; le bacille du choléra ne survit longtemps que desséché sur fil de soie, dans l'exsiccateur ; il meurt rapidement à l'air libre.

Dans le courant de l'année 1890, nous avons entrepris, au laboratoire et sous la direction de M. le professeur Straus, une série de recherches sur le même sujet. Les cultures employées à cet effet ont été des cultures en bouillon, âgées de vingt-quatre heures au plus. Pour apprécier leur résistance à la dessiccation, nous en déposions une goutte sur des lamelles de verre stérilisées au préalable et exposées ensuite soit à l'air libre, sur la table du laboratoire, soit à l'air desséché par l'acide sulfurique, dans l'exsiccateur. Nous avons employé exclusivement ce procédé, parce que le bouillon a l'avantage de pouvoir être disposé, dans les milieux desséchants, en couches plus minces et plus régulières que la gélatine ou la gélose. En outre, l'emploi de cultures âgées de vingt-quatre heures seulement permet d'éliminer à coup sûr les formes arrondies ou granuleuses dont la signification et la résistance sont si discutées. Enfin, avec les lamelles de verre, la dessiccation s'effectue d'une manière beaucoup plus sûre et plus rapide qu'avec les fils de soie, lesquels retiennent longtemps l'humidité dans leurs mailles. Préparées

comme nous l'avons dit, ces lamelles étaient placées les unes sous une cloche de verre soulevée par trois bouchons de liège, les autres dans l'exsiccateur hermétiquement fermé, soumises dans les deux cas à la température du laboratoire et à la lumière diffuse. Au bout d'un temps variable, elles étaient plongées directement dans des tubes de bouillon, et portées à l'étuve, à 37°. Nous résumons, dans le tableau suivant, les principaux résultats ainsi obtenus.

AIR LIBRE.			EXSICCATEUR.		
DATES.	DURÉE de dessiccation.	SURVIE constatée [1].	DATES.	DURÉE de dessiccation.	SURVIE constatée.
5 août 1890.	6 heures.	+	5 août . . .	1 jour.	+
	1 jour.	0		5 jours.	+
	2 jours.	0		15 —	+
	3 —	0		18 —	0
2 septembre.	1 jour.	+	2 septembre.	1 jour.	+
	2 jours.	+		15 jours.	+
	3 —	0		40 —	+
	4 —	0		42 —	0
15 octobre. .	1 jour.	+	15 octobre. .	1 jour.	+
	2 jours.	+		15 jours.	+
	3 —	+		30 —	+
	4 —	0		32 —	0
20 octobre. .	1 jour.	+	20 octobre. .	1 jour.	+
	2 jours.	+		15 jours.	+
	3 —	+		34 —	+
	4 —	0		36 —	0
1er novembre.	1 jour.	+	1er novembre.	1 jour.	+
	2 jours.	+		15 jours.	+
	3 —	+		40 —	+
	4 —	0		70 —	+
	5 —	0		120 —	+

1. La notation + signifie qu'il y a eu une survie constatée par le développement d'une culture dans le bouillon; la notation 0 indique l'absence de tout développement.

Ce tableau montre nettement que la résistance du bacille du choléra varie d'une façon considérable, comme l'ont vu d'ailleurs Kitasato et Berkholtz, selon les conditions dans lesquelles on le place. Ainsi quand on dessèche les cultures à l'air libre, elles meurent en peu de temps. Nous n'avons jamais constaté, dans ce cas, une survie de plus de trois jours; souvent même, passé vingt-quatre heures, les bacilles desséchés ne poussaient plus, lorsqu'on les ensemençait dans le bouillon. Ces résultats, assez conformes à ceux qu'ont signalés Koch et les premiers observateurs, prouvent cependant que certaines cultures, desséchées à l'air ordinaire, résistent mieux qu'on ne l'avait cru tout d'abord.

Mais il en va tout autrement lorsque la dessiccation a lieu dans l'exsiccateur. On voit alors les bacilles y résister un mois et plus, jusqu'à cent vingt jours même, comme nous l'avons noté dans une expérience. Cette longévité, dont Berkholtz a rapporté deux exemples encore plus frappants, nous paraît digne de remarque, d'autant que, dans nos recherches, la dessiccation a toujours été opérée sur lamelles de verre.

Si la constatation de ce fait a son intérêt, il serait plus intéressant encore d'en déterminer les conditions, et de savoir pourquoi le bacille du choléra, si fragile à l'air libre, est si résistant dans l'exsiccateur. L'intervention des arthrospores ne saurait être invoquée ici, cela est de toute évidence. Nos cultures dataient en effet de vingt-quatre heures seulement, et ne contenaient, par suite, que des virgules ou des spirilles. On pouvait s'en assurer d'ailleurs en pratiquant, avant ou après dessiccation, l'examen microscopique du bouillon déposé sur les lamelles. Enfin la mort rapide des bacilles exposés à l'air libre en aurait, même à elle seule, suffisamment témoigné.

Reste l'hypothèse de Kitasato et de Berkholtz. La dessiccation brusquement effectuée dans l'exsiccateur, sous l'influence de l'acide sulfurique, déterminerait la formation d'une coque superficielle, sorte de vernis protecteur assurant aux couches profondes une certaine humidité. Ainsi quelques bacilles pourraient survivre et peupler le bouillon dans lequel on les sème. La chose est possible, sans doute, et l'hypothèse ingé-

nieuse; mais il lui manque d'être prouvée. Le serait-elle d'ailleurs, qu'elle n'expliquerait pas exactement, nous semble-t-il, le mode de résistance des bacilles placés dans l'exsiccateur. En effet, la condition de cette résistance ne paraît pas être la conservation plus ou moins longue de l'humidité, comme peut servir à le démontrer l'expérience suivante. On prend, dans l'exsiccateur, quelques lamelles chargées de culture desséchée depuis deux ou trois jours, et on les porte dans un autre appareil identique, mais contenant, au lieu d'acide sulfurique, une petite quantité d'eau. Ainsi placée en chambre humide, la culture devrait rester vivante, si l'humidité joue un rôle nécessaire à la survie des bacilles. Or il n'en est rien; ceux-ci meurent en quelques heures, et le bouillon dans lequel on les immerge reste stérile, tandis qu'il se peuple lorsqu'on y plonge les lamelles conservées à l'air sec. La persistance d'une couche humide, malgré une dessiccation apparente, ne saurait donc être considérée comme la véritable cause de la longévité des bacilles conservés dans l'exsiccateur.

En somme, toute interprétation mise à part, il est un fait bien établi : c'est la mort rapide des cultures lorsqu'on les dessèche à l'air ordinaire, et leur résistance lorsqu'on les dessèche à l'air sec. Cette différence dans la qualité du milieu desséchant peut-elle expliquer à elle seule la différence des résultats obtenus? D'autres conditions, telles que le renouvellement ou la réaction de l'air en contact avec les bacilles, n'interviennent-ils pas pour leur part? Il faut en tout cas chercher à éliminer autant que possible leur influence. Dans ce but, une culture cholérique de vingt-quatre heures est étalée goutte à goutte sur des lamelles de verre, comme précédemment, et mise à dessécher uniquement dans l'exsiccateur, en présence de l'acide sulfurique. Après un ou deux jours, on prélève une partie de ces lamelles qu'on dépose dans deux nouveaux exsiccateurs dont l'un contient de la chaux, tandis que l'autre est privé de toute substance desséchante. Ils renferment donc tous deux la même quantité d'air, mais, dans le premier, il y a de l'air sec, et dans le second, de l'air ordinaire. Le résultat est le suivant : au bout de vingt-quatre heures de séjour dans l'air ordinaire, les lemelles, transpor-

tées dans du bouillon, ne donnent lieu à aucune culture; au contraire, les lamelles maintenues à l'air sec, pendant dix jours, donnent, dans le bouillon, des cultures très manifestes. On peut donc conclure que c'est bien à la sécheresse du milieu que les bacilles doivent leur survie. Quelle que soit en effet la substance déshydratante, acide sulfurique ou chaux, ils résistent plus longtemps dans l'air sec, où ils vivent plusieurs jours, que dans l'air ordinaire, où ils meurent en vingt-quatre heures. L'influence nuisible de l'air ordinaire est évidemment due, en grande partie du moins, aux vapeurs d'eau qu'il contient. C'est ce que montre, comme on l'a vu tout à l'heure, la mort rapide des bacilles dans l'exsiccateur transformé en chambre humide.

Pourquoi la sécheresse du milieu est-elle une condition favorable à la survie des bacilles? On sait, depuis les travaux fondamentaux de M. Pasteur, que l'air agit d'une manière active sur la virulence et la vitalité des microbes, surtout des microbes non sporulés, lorsqu'on les laisse vieillir dans les ballons de culture. Après avoir épuisé ou transformé la matière nutritive, ils ne résistent plus à l'action de l'oxygène qui les détruit par une lente combustion. Les recherches de M. Duclaux[1] et de M. Roux[2] ont bien mis en évidence cette influence bactéricide de l'oxygène, et c'est à elle aussi, sans doute, qu'il faut attribuer la mort si prompte des bacilles cholériques desséchés dans l'air ordinaire. En effet, l'évaporation les privant de leur milieu de culture, ils succombent rapidement aux phénomènes d'oxydation. Il est donc permis de supposer que leur longue résistance dans l'exsiccateur tient à ce qu'ils y trouvent des conditions particulières qui empêchent l'action oxydante de l'air. Parmi celles-ci, la principale est, nous l'avons vu, la sécheresse du milieu où ils sont placés. Pour montrer que l'oxydation est alors réellement suspendue, et ne s'exerce qu'en milieu humide, l'expérience suivante est tentée. Une culture desséchée sur lamelle, sui-

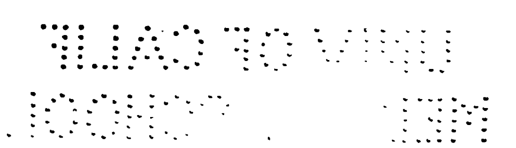
1. *Le microbe et la maladie*, pp. 32 et 164. — *Action de la lumière sur les microbes.* (*Ann. Inst. Pasteur*, 1887, p. 88.)
2. *Action de la chaleur, de l'air, de la lumière sur les spores de la bactéridie du charbon.* (*Ann. Inst. Pasteur*, 1887, pp. 392 et 445.)

vant le dispositif usité, est placée dans deux exsiccateurs dont l'un ne contient pas de substance desséchante, et dont l'autre contient un peu d'eau. L'un et l'autre renferment au lieu d'air, de l'oxygène pur. De cette façon, les cultures baignent dans une atmosphère d'oxygène sec ou humide. Le résultat est le même que tout à l'heure : les bacilles survivent dans l'oxygène sec comme dans l'air sec, ils meurent dans l'oxygène humide comme dans l'air humide. On peut donc dire que, dans un milieu sec, les cultures desséchées sont protégées contre l'action de l'oxygène.

Cette conclusion peut être appuyée d'une autre preuve. Au lieu de mettre les cultures au contact de l'air ou de l'oxygène secs, on les soustrait directement à toute influence oxydante, en les plaçant, après dessiccation préalable, dans un exsiccateur privé de substance desséchante, et strictement vide d'air [1]. Le vide est pratiqué au moyen de la trompe, et vérifié au manomètre. Pour éviter une rentrée d'air toujours possible, on met l'exsiccateur en communication permanente avec un appareil à hydrogène, pendant toute la durée de l'expérience. Enfin, avant d'arriver au contact des cultures, l'hydrogène traverse un flacon-laveur d'acide sulfurique, ce qui assure sa siccité. Dans ces conditions, les bacilles sont encore vivants au bout de quinze jours, et peuplent en vingt-quatre heures le bouillon dans lequel on les sème. Prolongée davantage, l'expérience aurait sans doute permis d'observer une survie plus longue; néanmoins elle suffit à montrer que des cultures cholériques desséchées résistent de la même manière, exposées à l'air sec de l'exsiccateur, ou maintenues à l'abri de l'oxydation. Elle signifie par suite, en s'ajoutant à l'expérience précédente, que la résistance des bacilles, dans l'exsiccateur, est un phénomène de même ordre que la résistance des cultures conservées, en tubes clos, à l'abri de l'air. L'influence oxydante n'est-elle pas en effet suspendue dans les deux cas ?

Il y a plus; les bacilles desséchés ne résistent pas seule-

1. Nous remercions M. Chabrié, chef de laboratoire à la Faculté, du conco qu'il nous a prêté dans les expériences suivantes.



men [illegible] vdation;
certains [illegible] siccation
[illegible] siccation,
[illegible] truction,
[illegible] comme

huit heures par l'acide carbonique; les cultures desséchées résistent au contraire quinze jours et plus. L'épreuve a été recommencée trois fois avec le même résultat.

Dans le même but, nous avons recherché si les essences d'ail et de moutarde, dont on connaît les propriétés bactéricides[1], resteraient également sans action sur les bacilles du choléra desséchés. Pour s'en assurer, il suffit d'en déposer quelques gouttes dans un verre de montre, et de placer ce dernier sous la cloche de l'exsiccateur contenant les lamelles chargées de cultures sèches. Au bout de quarante-huit heures, la vitalité des bacilles, éprouvée dans le bouillon, ne paraît nullement amoindrie. En revanche, une goutte de culture, maintenue non desséchée en présence de l'essence de moutarde, ne contient plus de bacilles vivants, passé vingt-quatre heures[2].

Ces diverses expériences montrent que la dessiccation en milieu sec, loin d'affaiblir la vitalité ou la résistance des bacilles du choléra, semble au contraire l'augmenter. Ce fait n'a rien de surprenant. De nombreuses recherches ont établi, depuis Spallanzani, qu'il faut un temps plus long aux agents bactéricides, notamment à l'oxygène de l'air ou à la chaleur, pour détruire les microbes desséchés que pour détruire les microbes non desséchés[3]. La résistance du bacille du choléra, dans l'exsiccateur, ne fait donc que confirmer cette donnée qui s'applique à toutes les formes microbiennes, sporulées ou non. On sait d'ailleurs que la sécheresse est une des principales conditions de la vie latente[4]. Sans doute cette vie latente appartient surtout aux spores, mais dans certaines circonstances, elle peut appartenir aux formes végétatives elles-mêmes. Il est, par suite, permis de dire que la dessiccation n'a pas le rôle bactéricide qu'on est parfois tenté de lui attribuer. Lorsque les bacilles, privés de leur milieu nutritif, sont expo-

1. Cornil et Babes, *les Bactéries*, t. I, p. 49, t. II, p. 184, 3e édition.

2. Il faut noter cependant que, dans l'exsiccateur contenant de l'acide sulfurique, l'essence est évaporée plus vite que dans l'air ordinaire.

3. M. Momont, dans son excellente thèse (*Action de la dessiccation, etc., sur la bactéridie charbonneuse*, juillet 1891), fait remarquer que, dans le sang charbonneux frais, la plupart des bactéridies sont tuées à 55°, tandis que dans le sang sec elles résistent à 92°, malgré l'absence de spores.

4. Voir à ce sujet Cl. Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie*, p. 97, t. I.

sés à l'action de l'air, ils succombent surtout à l'oxydation; mais ils peuvent y résister d'autant plus que la dessiccation est mieux assurée. Au lieu donc d'envisager la dessiccation, ainsi qu'on le fait d'ordinaire, comme un agent de destruction, nous pensons qu'il faut la considérer, au contraire, comme un moyen de conservation.

VII

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MORPHOLOGIE DE L'ACTINOMYCES

Par M. **Th. DOMEC.**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

L'actinomyces est un parasite végétal occasionnant chez l'homme et certains animaux, le bœuf notamment, une maladie infectieuse, l'actinomycose.

L'histoire morphologique de cet intéressant végétal peut être divisée en trois périodes principales. Dans la première période, sa nature végétale n'est pas soupçonnée ; dans la deuxième, on montre sa nature cryptogamique ; dans la troisième, enfin, on discute vivement sur la place à lui assigner parmi les thallophytes.

Coup d'œil historique. — Langenbeck, en 1845 (observation publiée en 1878 par Israël[1]), Lebert[2] en 1857, découvrirent dans une tumeur chez l'homme des formes particulières appartenant sans nul doute à ce que Hartz a appelé plus tard l'actinomyces (ἀκτίν, rayon ; μύκης, champignon). Lebert les considérait comme des concrétions cristalloïdes.

Rivolta, en 1868, remarqua des productions analogues chez le bœuf ; il pensa que c'étaient des cristaux.

1. Israel. *Neue Beobachtungen auf dem Gebiete der Mykosen des Menschen* (*Arch. f. path. Anat. und Physiol.*, LXXIV, 1878). — *Neue Beiträge zu den mykotischen Erkrankungen des Menschen* (*Ibid.*, LXXVIII, 1879).
2. Lebert, *Anat. path. générale.* Paris, 1857, I, p. 54. Atlas.
3. Rivolta, *Sarcoma fibroso del bordo inferiore della branca mascellare sinistra del bove* (*Medico-veterinario*, 1868).

Ce n'est que plus tard, entre 1875 et 1879, que Perroncito[1], Bollinger[2] et Hartz[3], ce dernier surtout, prouvèrent la nature cryptogamique des concrétions cristalloïdes de Lebert, des cristaux de Rivolta. Israël découvrait en même temps une nouvelle mycose chez l'homme. Ponfick[4] montra, deux années plus tard, que la mycose d'Israël n'était autre chose que les productions signalées par Rivolta chez le bœuf.

Tous les savants qui ont observé l'actinomyces dans les tumeurs actinomycosiques en donnent la description suivante. Il est formé par des filaments excessivement minces (0μ,4 à 0μ,5 de diamètre), richement ramifiés, et parmi ces filaments se trouvent des bâtonnets renflés pour la plupart à l'une de leurs extrémités.

C'est à une date relativement récente qu'on a cultivé le parasite en culture pure, et la démonstration en est résultée que ces formes diverses appartiennent bien à un seul et même végétal.

Johne[5] a d'abord réussi à le cultiver sur du sérum sanguin; puis Israël[6] et bien d'autres l'ont cultivé sur du bouillon, de la gélatine et sur les nombreux milieux généralement en usage dans les laboratoires.

Les colonies d'actinomyces sur les différents milieux solides se présentent, à l'œil nu, sous la forme de grains incolores ou légèrement jaunâtres vers le centre. L'examen microscopique montre que chacune des colonies est constituée dans sa partie centrale par une masse de filaments très ténus, ramifiés et formant un feutrage inextricable. Lorsque la culture est un peu âgée, on voit pulluler de petits grains isolés, sphériques ou plus généralement ovoïdes, qu'on a pris tantôt

1. PERRONCITO, *Osteosarcoma della mascella anteriore e posteriore nei bovini* (*Encyclopedia agraria italiana* di G. CANTANI, 1875).

2. BOLLINGER, *Ueber eine neue Pilzkrankheit beim Rinde. Centralb. f. d. med. Wiss.*, 1877.

3. HARTZ, *Deutsch. Zeitschr. f. Thiermed.*, 1879; suppl. Heft.

4. PONFICK, *Ueber eine wahrscheinlich mycotische Form von Wirbelcaries.* (*Berliner kl. Wochenschrift*, 1879.) — *Die Actinomycose, eine neue Infections Krankheit*, Berlin, 1882.

5. JOHNE, *Actinomykose, Encyclopædie der gesam. Thierheilk.* Bd. I, 1885.

6. ISRAEL, *Ueber die Cultivirbarkeit des Actinomyces. Virchow's Arch.*, Bd. XCV, 1884.

pour une forme involutive, tantôt pour des coccus (Macfadycan[1]) ou des spores. On voit souvent certains filaments terminés en boule, dans les cultures sur bouillon, sur agar[2], par exemple; ou bien, comme dans les cultures sur pomme de terre, plusieurs de ces boules sont réunies en chaînette, et ont l'apparence d'un streptocoque (Protopopoff[3]). Un examen attentif montre, — ce qui a une grande importance, — que les filaments ainsi renflés en petites boules sont les filaments périphériques partant du feutrage central et rayonnant dans toutes les directions.

On devine sans peine d'après cette description que les divers savants qui ont étudié ce végétal au point de vue morphologique, aient eu des opinions diverses au sujet de la place à lui assigner parmi les végétaux inférieurs.

Macfadycan, qui considère ces petits grains comme des coccus, dit les avoir vus tantôt donner par division d'autres coccus, d'autres fois au contraire former par élongation des bâtonnets qui peuvent s'allonger en filaments.

Récemment, James Israël[4] a décrit avec beaucoup d'exactitude les divers aspects que présente l'actinomyces sur les divers milieux nutritifs, en culture aérobie et en culture anaérobie. Pour ce qui est de la nature des grains actinomycosiques, il ne croit pas, comme Macfadycan, que ce soient des coccus légitimes; il ne considère pas non plus comme démontré que ce soient des spores. Il pense que ces grains résultent d'une sorte de démembrement des bâtonnets isolés. Tous les deux néanmoins placent l'actinomyces parmi les bactéries polymorphes. Cette opinion est partagée par Baumgarten, Podwissowsky, Affanassiew et Boström, qui le placent dans le voisinage des cladothrix (gen. actino-cladothrix), tandis que Bollinger, Buywid et Hartz, qui pensent que ces

1. Macfadycan, *The morphology of the actinomyces. Brit. med. Journal*, p. 1339, juin 1889.

2. *Ueber Erzengung mittelst Culturen des Strahlenpilzes*, par Max Wolf et James Israel. *Berlin. Klin. Woch.*, nº 13, p. 309, 31 mars 1890.

3. Protopopoff und Hamner, *Ein Beitrage zur Kenntniss der Actinomyces Kulturen. Zeitschr. für Heilk.*, 1890.

4. M. Wolf, und James Israel, *Ueber Reincultur des Actinomyces und seine Uebertragbarkeit auf Thiere. Archiv für Patholog. Anatomie* von Rudolf Virchow, Band 126, Heft I, Berlin, october 1891.

prétendus coccus sont des spores de moisissure, en font une mucédinée.

Ces divergences d'opinion s'expliquent si l'on réfléchit que l'on a souvent étudié, au point de vue morphologique, ces diverses formes de l'actinomyces, sans se préoccuper suffisamment de la façon dont ces formes se rattachent les unes aux autres, c'est-à-dire sans tenir compte du développement. Il ne faut pas oublier que dans toute classification, animale ou végétale, il faut faire intervenir non seulement les caractères immédiats que révèle l'examen, mais aussi ceux que fournissent la formation des organes reproducteurs, le mode de reproduction et le mode de développement.

C'est avec l'espoir de combler cette lacune, en partie tout au moins, que j'ai entrepris sous la direction de mon maître, M. le professeur Straus, et avec l'aide des conseils éclairés de M. Gamaleia, l'étude du mode de formation de ces grains actinomycosiques, dont la signification est discutée, ainsi que de leur transformation en filaments. Il résulte de mes recherches que la question en litige peut être presque sûrement tranchée et que l'actinomyces est, non une bactérie polymorphe, mais bien une moisissure.

Caractères des cultures sur pomme de terre. — Le milieu qui m'a paru le plus commode pour l'étude de la formation des grains actinomycosiques (que, pour la commodité du langage, nous appellerons désormais des spores), est la pomme de terre.

Déjà Kischensky[1], Bujwid[2], en culture anaérobie, par le procédé de Buchner, à l'aide de l'acide pyrogallique, Protopopoff, ont cultivé l'actinomyces sur pomme de terre.

Au bout de quatre à six jours, à la température de 22° à 24°, la surface ensemencée de la pomme de terre se creuse, comme rongée par le développement du parasite.

Vers le huitième jour, les colonies apparaissent, incolores ; sur leur surface bosselée on voit se dessiner des méandres qui se contournent de plus en plus à mesure que le déve-

1. KISCHENSKY, *Ueber Actinomyces-reinculturen. Arch. f. exp. Path. und Pharmakol.*, 1889.
2. BUJWID, *Centralblatt für Bakteriol.*, VI, n° 23.

loppement se poursuit. Bientôt la culture proémine fortement. Dès le dixième ou le douzième jour, elle devient grisâtre : on dirait d'une fine poudre blanche répandue sur une surface incolore. Bientôt toute la superficie est blanc jaunâtre ou même jaune verdâtre. Cette dernière coloration se produit surtout lorsqu'on laisse le parasite se développer à la lumière. La culture âgée offre un aspect rugueux très prononcé; on dirait certains lichens.

Le même aspect et la même coloration se présentent pour un grand nombre de moisissures, contrairement à ce qu'on constate pour les bactéries. C'est là une première présomption qui permet de rapprocher ce végétal des moisissures.

Examen microscopique. — L'examen microscopique nécessite une précaution indispensable. On prélève d'abord délicatement une très petite portion de la surface de la colonie. On la place sur une lamelle où l'on a préalablement déposé une gouttelette d'eau ; et l'on prend bien garde de ne pas agiter à l'aide du fil de platine. Si on agite, quelques spores demeurent bien attachées aux filaments, mais la plupart se trouvent isolées. Si, au contraire, on a soin de ne pas agiter, un petit nombre de spores se trouvent isolées, mais la plupart demeurent attachées aux filaments.

Cette précaution prise, on sèche la préparation à l'air, on fixe par la chaleur et on colore au moyen d'une couleur quelconque basique d'aniline, de préférence la fuchsine dissoute dans une solution aqueuse d'huile d'aniline.

Si l'on observe alors les ramifications terminales des divers filaments, voici ce que l'on constate. A l'extrémité de quelques-unes se trouve un corps arrondi ou légèrement ovoïde, fortement coloré, et nettement séparé par une cloison incolore du reste du protoplasma, lequel conserve une coloration intense dans la partie qui avoisine cette spore. A l'extrémité du plus grand nombre de ces ramifications se trouvent deux spores ou plus souvent une série de spores, et alors le reste du protoplasma est d'ordinaire très peu coloré, comme si la substance vivante avait été complètement employée à la formation de ces spores. Il y a, en outre, quelques ramifications dépourvues de spores et contournées en crosse.

Formation des spores. — La finesse des filaments qui s'élèvent à la surface de la colonie pour former les spores, leurs ramifications abondantes et entre-croisées rendent excessivement difficile l'étude de la formation des spores. J'ai dû employer le procédé indirect qui consiste à prendre des cultures à leurs différents âges.

Dans les cultures tout à fait jeunes sur pomme de terre dont nous nous occupons ici, comme dans toutes les cultures jeunes, on ne trouve pas de spores; on n'aperçoit que des filaments enchevêtrés. Mais, dès que la culture commence à devenir blanchâtre, l'extrémité de beaucoup de filaments apparaît nettement cloisonnée; les segments sont en nombre plus ou moins considérable, plus larges que longs et tous fortement colorés par les réactifs colorants. Seules les cloisons restent incolores. Pétrow[1], habitué à l'étude des spores difficilement colorables chez les bactéries, a pensé que ces parties intermédiaires étaient les vraies spores.

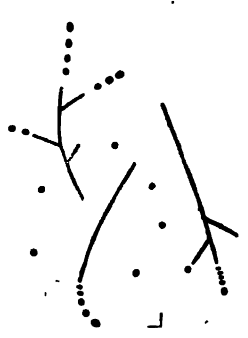


Fig. 1.
Formation des spores.

Dans une culture plus âgée, les angles du segment terminal d'abord, et successivement ceux des autres segments se sont arrondis; ces formations, de cylindriques, sont devenues sphériques ou ellipsoïdes, à section transversale un peu plus grande que le filament qui leur a donné naissance.

Ainsi, les prétendus coccus de Macfadycan se forment aux dépens de filaments périphériques, par segmentation transversale, chaque segment entrant tout entier dans la formation de la spore, de la même façon que les arthrospores de beaucoup de moisissures, de l'aspergillus, par exemple. Ces spores ne sont donc nullement comparables, quant à leur formation, aux spores endogènes que l'on est habitué à trouver chez les bactéries : remarque excessivement importante et

1. Pétrow, *Étude sur l'actinomycose. Berlin. klin. Woch.*, 1888.

qui contribue à prouver que l'on ne doit plus ranger l'actinomyces parmi les bactéries.

Propriétés de la spore. — La spore est de forme sphérique ou légèrement ovoïde, un peu plus grosse que le filament qui lui a donné naissance. Elle se colore très fortement par les couleurs d'aniline. On y distingue une très fine enveloppe qui se colore en jaune bleuâtre par le chloro-iodure de zinc, de la même façon que l'enveloppe des arthrospores chez l'aspergillus que j'ai pris comme terme de comparaison. Toutefois, la coloration est moins intense, ce qui semble bien indiquer, comme chez l'aspergillus, la présence d'une membrane de cellulose, mais beaucoup plus fine.

La spore est un peu plus résistante à l'action de la chaleur humide que le filament; celui-ci, en effet, est tué par un séjour de cinq minutes, à la température de 60°, tandis qu'elle résiste à un séjour de même durée dans une température supérieure à 60°, mais inférieure à 75°.

Son affinité pour les couleurs d'aniline, et le peu de résistance qu'elle offre à l'action de la chaleur éloignent cette spore de celle des bactéries et la rapprochent des spores exogènes des moisissures.

Germination de la spore. — Dans une première série d'expériences, je prélève délicatement, avec le fil de platine, à la surface d'une culture âgée sur pomme de terre, une parcelle de cette culture, presque uniquement composée de ce que j'ai appelé, par anticipation, des spores. Je les ensemence sur du bouillon, sur de la gélatine, sur de l'agar ordinaire ou glycériné, même légèrement acide, sur de la pomme de terre, sur du pain préparé avec du bouillon, ou sur de l'orge humide. J'ai toujours obtenu des cultures pures d'actinomyces; les colonies se développent très nombreuses; elles forment sur la gélatine, sur l'agar, sur la pomme de terre, des cultures continues; sur le pain et sur l'orge humide, la couleur et l'apparence microscopique des colonies sont les mêmes que dans la culture sur pomme de terre.

A cause de la petitesse de ces spores qui doivent être étudiées avec un fort objectif à immersion, il est difficile d'en suivre le développement direct dans une cellule humide.

Pour faciliter cette étude, j'ai usé de l'artifice suivant qui est des plus simples. Comme pour les cultures précédentes, j'ai détaché un peu de cette sorte de poussière blanche ou jaunâtre qui recouvre la surface de la culture sur pomme de terre ou sur orge. J'ai ensemencé un tube de bouillon ordinaire que j'agitais fortement de façon à séparer les spores les unes des autres. Je versais ce bouillon dans des boîtes de

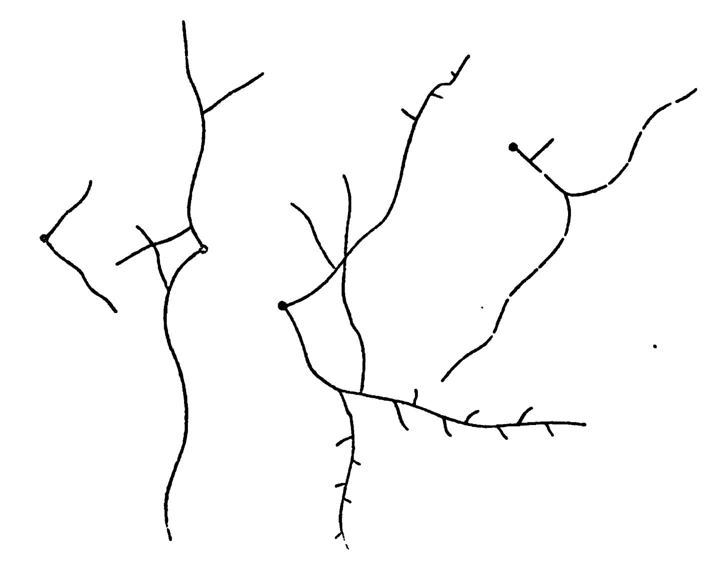


Fig. 2. — Germination des spores.

Pétri, préalablement stérilisées, que je plaçais à l'étuve à 37°.

Lorsque je jugeais le moment convenable, après seize à vingt-quatre heures, j'enlevais le couvercle des boîtes sans retirer celles-ci de l'étuve, de façon à laisser évaporer le bouillon que j'avais mis à dessein en petite quantité. Les spores devaient forcément rester au fond de la boîte, et, si elles avaient germé, j'allais pouvoir les examiner dans la position même où elles se trouvaient pendant la germination. Après avoir laissé la plaque se dessécher complètement, je fixais en la passant plusieurs fois sur la flamme d'un bec de Bunsen, comme je l'aurais fait pour une lamelle. Je colorais à l'aide d'une solution hydro-alcoolique de fuchsine. Après une nouvelle des-

siccation, il ne me restait plus qu'à placer des gouttelettes de baume sur le fond de la plaque, à les recouvrir de lamelles afin de pouvoir aisément faire l'examen microscopique.

J'ai pu constater ainsi que la spore donnait naissance à un ou le plus souvent à deux prolongements faisant entre eux un angle obtus toujours à peu près le même (fig. 2). Qu'il y eût un ou deux de ces sortes de bourgeons, ils se ramifiaient assez rapidement. Ces ramifications secondaires produisaient à leur tour des filaments de troisième ordre, et ainsi de suite, de sorte qu'au bout de trente à quarante heures, le feutrage déjà inextricable empêchait de voir la spore, point d'origine de la colonie. C'est par des ramifications successives que la colonie finit par atteindre son complet développement. J'ai pu souvent constater que les filaments issus directement de la spore, ainsi que les premières ramifications, étaient régulièrement segmentés.

Mais ce qu'il y a d'important, c'est que toujours, dans le bouillon, la spore a donné naissance à une colonie d'actinomyces. Jamais, malgré une attention des plus soutenues, je n'ai pu constater la division de ces corpuscules, contrairement à l'opinion parfois émise. Ce sont donc bien des spores et non des formes en coccus, ni des formes involutives.

A l'aide d'un procédé un peu différent, j'ai pu suivre le développement de ces mêmes spores sur agar. Je les ai ensemencées en surface dans des tubes de gélose. Au bout d'un temps très variable, je brisais le tube et, avec un rasoir, je détachais une lamelle aussi fine que possible de la surface de la gélose; je l'examinais au microscope après coloration. Je suis arrivé, malgré quelques difficultés, à constater que la spore germe dans cette culture tout à fait comme dans le bouillon, et que jamais elle ne se divise de façon à produire des formes coccus.

Les conclusions que je crois pouvoir tirer de cette étude sont les suivantes :

L'aspect extérieur des cultures de l'actinomyces, notamment sur certains milieux tels que la pomme de terre, le pain, l'orge, rappelle déjà d'une manière frappante l'aspect d'une moisissure.

Le fait que ce végétal se cultive, sur les milieux assez fortement acides ainsi que sur les milieux fortement sucrés est un autre caractère qui le différencie de la plupart des bactéries.

Enfin la structure du thalle, si richement ramifié, le mode de formation et le mode de germination des spores permettent d'affirmer que l'actinomyces doit être retiré définitivement de la classe des bactéries et placé parmi les mucédinées.

VIII

SUR UN CAS DE PURPURA INFECTIEUX

Par MM. les Drs **M. LANNOIS** et **J. COURMONT**.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING)

I

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer dans le service du professeur Lépine, que l'un de nous avait l'honneur de suppléer, un cas de purpura hémorrhagique, dont l'histoire nous a paru intéressante, tant au point de vue clinique qu'en raison des recherches bactériologiques auxquelles il a donné lieu.

De nombreux travaux ont été publiés sur la question des purpuras infectieux, depuis la très bonne thèse de M. Martin de Gimard[1], qui avait réuni les cas épars publiés avant lui, et décrit un microbe particulier dans le sang et sur des coupes de la peau; malheureusement, la gangrène qui existait chez ses malades enlevait un peu de leur valeur à ses observations.

Nous n'avons pas l'intention de faire ici l'historique de la question dont on trouvera les éléments dans un article récent de ces *Archives*[2]. Nous dirons seulement, avec l'auteur de cet article, M. Paul Claisse, qu'on peut diviser les observateurs en deux groupes : ceux qui ont décrit des microbes spéciaux, comme Klebs, Petrone, Martin de Gimard, Tizzoni et Giovanni, Letzerich; ceux qui ont trouvé des micro-organismes déjà connus. Ces derniers paraissent les plus nombreux : les

1. Martin de Gimard, *Purpuras infectieux*, Thèse de Paris, 1888.
2. Paul Claisse, *Note sur un cas de purpura à pneumocoques* (*Arch. de méd. expérimentale*, n° 3, 1891).

uns ont trouvé le staphylocoque pyogène (Reher, Hlava); les autres ont eu affaire à des streptocoques, comme Guarneri et Vassale et plus récemment MM. Hanot et Luzet[1] qui ont vu un cas de purpura à streptocoque se transmettre de la mère au fœtus; enfin, dans l'observation de M. Claisse lui-même, il s'agissait du pneumocoque.

Il semble bien, d'après ces constatations, que les micro-organismes les plus variés puissent déterminer le purpura. Dans l'observation que nous publions aujourd'hui, le microbe que nous avons trouvé était le *streptocoque pyogène*, qui a présenté comme particularités intéressantes de n'avoir d'autre habitat que les ganglions, à l'exclusion des autres organes et notamment du sang, et de se développer avec une lenteur insolite sur les milieux nutritifs.

Voici d'ailleurs l'observation :

Le nommé M..., Jules, âgé de 23 ans, forgeron, entre à la salle Sainte-Élisabeth, lit n° 42, le 26 septembre 1891.

Son père est mort en trois jours d'une maladie aiguë. Il a perdu une sœur en bas âge, d'une maladie qu'il ignore. La mère est vivante et bien portante.

Excellente santé habituelle dès le jeune âge. — Il avoue quelques excès alcooliques. Pas de syphilis. Il est de petite taille, ce qui l'a fait réformer; mais, malgré cela, il était vigoureux et bien musclé : comme forgeron, il fournissait jusqu'à quinze heures de travail à l'un des ponts en construction à Lyon.

Première maladie en 1889 : c'était une fièvre typhoïde qui l'a alité pendant deux mois, mais dont il avait parfaitement guéri puisque c'est après qu'il exerçait son pénible métier.

Depuis six mois, il s'aperçoit qu'il perd progressivement l'appétit et les forces, mais il n'a quitté son travail qu'il y a quinze jours à la suite de douleurs gastralgiques assez fortes. Pendant trente-six heures environ, elles furent violentes et l'ingestion de quelques aliments soulageait passagèrement ces « crampes d'estomac ». Pendant toute la durée de cette crise où il resta au lit, il éprouva d'assez fortes douleurs articulaires dans les quatre membres.

Depuis ce moment, il ne resta plus alité, parce qu'il espérait tous les jours reprendre son travail, ce qu'il ne put faire en raison de la faiblesse générale.

Toutefois, il s'est remis au lit, il y a vingt-quatre heures : la veille,

1. Hanot et Luzet, *Arch. de méd. expérimentale*, 1890.

il avait craché environ un demi-crachoir de sang qui, d'après lui, provenait des gencives.

Quant aux taches purpuriques dont il est couvert et qui attirent immédiatement l'attention, il dit qu'il en a vu quelques-unes depuis un mois autour de son cou, mais il est évident qu'il n'y a pas attaché grande importance.

27 *septembre.* — Actuellement, on se trouve en présence d'un malade très anémié, dont les téguments ont une teinte plutôt jaune que pâle. Il présente une éruption généralisée de purpura qui est surtout abondante autour du cou, sur le devant de la poitrine, aux membres supérieurs et au niveau des aines; sur le ventre et les cuisses, il n'y a que quelques taches disséminées. Ces taches sont petites, d'une pointe d'aiguille à la largeur d'une lentille, sans rapport avec les poils, d'un rouge vif, nettement séparées les unes des autres, sans former en aucun point de plaques purpuriques ou d'ecchymoses.

Le sang est pâle. La numération donne : globules rouges, 4 760 000; hémoglobine, 6. Les globules blancs ne sont pas augmentés de nombre. — Le malade ne se plaint que de faiblesse générale et de céphalalgie légère; il n'a pas perdu l'appétit et digère bien. On ne trouve rien dans les organes.

Les urines sont rougeâtres, un peu troubles avec un très léger anneau d'albumine et un anneau de matières colorantes très marqué. Température : matin, 37°,9; soir : 38°,2. Il avait eu 38°,3 hier soir.

1er *octobre.* — L'état du malade ne s'était pas modifié jusqu'à ce matin : la température a oscillé entre 37°,9 le matin et 38°,5; la plupart des taches purpuriques sont un peu flétries, mais il y en a de nouvelles d'un rouge plus vif, surtout sur l'abdomen.

Ce matin, on constate la présence d'un paquet de ganglions sous-maxillaires à gauche, au niveau de la glande sous-maxillaire; il y a cinq ou six ganglions assez volumineux, isolés les uns des autres. Ils n'existaient pas auparavant, car on les avait cherchés à la première visite sur le soupçon d'une leucocythémie possible. On ne trouve pas d'ulcération dans la bouche.

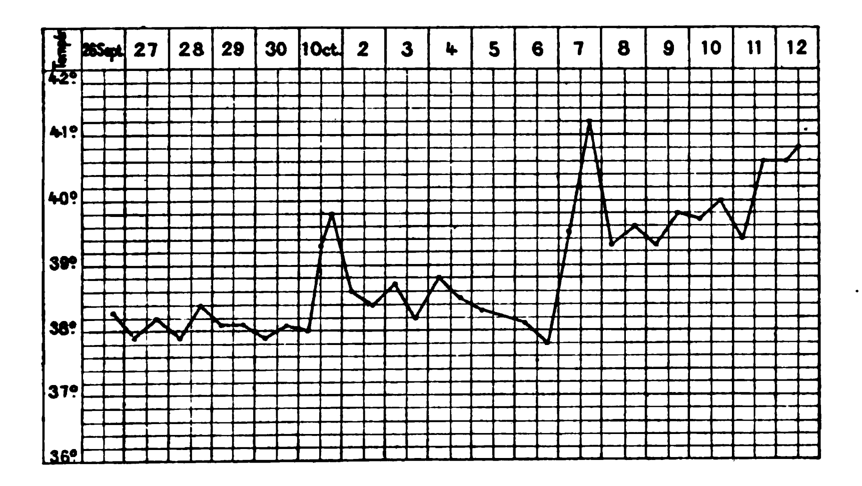
L'état général n'est pas bon, le malade mange, mais sans appétit; il se plaint toujours de mal de tête et de faiblesse générale très marquée. La température monte brusquement de 38° ce matin, à 39°,8 le soir, sans frissons.

2 *octobre.* — La température est retombée à 38°,6. Les ganglions ont encore un peu augmenté à gauche, ce qui déforme assez sensiblement la face du malade; de plus, il y a quelques ganglions nouveaux sous le maxillaire à droite et le long du cou; les ganglions des aines et des aisselles sont pris aussi, mais très peu. Ils semblent surtout augmentés de nombre plutôt que nettement hypertrophiés.

4 *octobre.* — La température oscille maintenant entre 38° et 39°. Tous les ganglions ont encore un peu augmenté et il en a maintenant

partout, ceux du cou restant toujours les plus volumineux. Ils sont toujours isolés, assez durs, roulant sous le doigt. — La céphalalgie est plus forte; n'a plus d'albumine. Hier, il a légèrement saigné des gencives et il sent quelque chose sur le palais. On trouve en effet sur la voûte palatine, un peu à droite de la ligne médiane, une tuméfaction dure, d'un rouge noir et qui semble être une hémorrhagie. De cette tumeur s'étend, jusqu'à l'arcade dentaire, une tache ecchymotique. Sur le voile du palais qui est très pâle, on constate un piqueté hémorrhagique très fin.

5 *octobre*. — Avec l'aide de M. le professeur agrégé Jaboulay, on



enlève un petit ganglion sous-parotidien à droite : il est très noir. Ce ganglion et du sang ont servi aux recherches bactériologiques indiquées plus loin. — La plaie saigne abondamment : chaque point de suture donne un petit jet de sang et il est assez difficile d'arrêter ces hémorrhagies.

6 *octobre*. — L'état est stationnaire. Les taches sanguines sont moins nombreuses qu'au début. Dans le sang, on ne trouve pas de leucocytes en nombre exagéré : il y a de la poikilocytose à un degré assez marqué.

7 *octobre*. — La petite plaie est parfaitement fermée. Cette nuit, il a craché du sang venant des gencives, que l'on trouve en effet saignantes et recouvertes de petits caillots noirs. Nouvelle éruption purpurique, prédominant sur le cou et au niveau des aines. Tous les ganglions ont peut-être encore un peu augmenté, notamment ceux des aines.

Ce matin, la faiblesse est extrême, le malade a une forte céphalalgie et la peau est très chaude. La température est à 39°,5 à 8 heures et s'élève progressivement à 40°,5 à 11 heures, 40°,7 à 2 heures et 41°,2 à

6 heures du soir pour retomber à 40°,1 à 8 heures et 38°,9 à 11 heures.

Les urines sont claires et sans albumine.

8 *octobre*. — Même état. Les gencives sont toujours saignantes et la tuméfaction du palais est toujours la même.

La température qui était à 39°,6 et 39°,3 à 5 heures et 8 heures du matin, descend à 11 heures à 38°,6 pour remonter à 39°,1 et 39°,6 à 5 et 11 heures.

9 *octobre*. — Pas de changement. La température, prise toutes les trois heures, reste à 39°,2 ou 39°,3 toute la journée. A 5 heures, 39°,8 et à 8 heures 40°.

10 *octobre*. — L'affaiblissement est extrême; le malade crache beaucoup de sang qui vient de la bouche : les lèvres et les gencives sont recouvertes de caillots. Le malade se plaint d'avoir au niveau du larynx une douleur vive qui revient toutes les trois ou quatre minutes et qui lui donne une secousse dans tous les muscles du corps. De temps à autre, en effet, il pousse un petit cri plaintif, porte la main au larynx et a une secousse rapide dans les quatre membres.

A l'examen du sang, on trouve :

Globules rouges : 2 180 000.
Hémoglobine : 4
Globules blancs normaux.

La température est toujours très haute : 39°,9 à 5 heures du matin, 39°,7 à 8 heures, 40°,4 à 11 heures, 40° à 5 heures du soir et 39°,7 à 11 heures.

11 *octobre*. — Même état. Le pronostic est celui d'un dénouement fatal à brève échéance. La température oscille de 39°,4 à 40°,6. Le malade se plaint d'une douleur dans l'hypochondre droit; on ne trouve rien à l'auscultation. Le foie est un peu gros, non douloureux. — A eu plusieurs syncopes dans la nuit.

12 *octobre*. — Les secousses déjà signalées avant-hier sont un peu plus fortes et s'accompagnent souvent d'une perte de connaissance qui ne dure que quelques secondes. — La douleur de la base droite est plus vive, la respiration accélérée; mais il est impossible de l'ausculter, car il prend des syncopes dès qu'on le bouge, surtout si on veut le faire asseoir. Comme température, on note 40°,2, 40°,6, 40°,9, à 5,8 et 11 heures. — Mort à midi.

Autopsie vingt-quatre heures après la mort. — Il persiste sur la peau un assez grand nombre des taches purpuriques observées pendant la vie. Les ganglions ont subi une diminution notable, au niveau du cou et notamment en arrière de la branche montante du maxillaire à droite.

Cœur en systole, petit, ne pesant que 200 grammes; sur la face antérieure on trouve de petites taches purpuriques et de véritables ecchymoses sur la face postérieure où elles sont plus nombreuses. — Le muscle est pâle. Pas de lésions des valvules.

L'aorte est très petite et n'admet que le petit doigt au commencement de la crosse.

Les poumons sont pâles et paraissent sains : quelques petites ecchymoses sous la plèvre gauche. — A la base droite, sur le bord inférieur et antérieur trois petits infarctus hémorrhagiques dont le plus grand est large comme une pièce de 2 francs. — Léger degré d'emphysème des deux poumons. — Ganglions volumineux au niveau de la bifurcation des bronches.

Le thymus est conservé ; il pèse 35 grammes.

Le foie pèse 1 900 grammes ; il ne paraît pas malade, mais présente quelques traînées blanches à la superficie.

La rate est rouge et dure, pèse 200 grammes.

Les reins paraissent très anémiés. Comme tous les autres organes ils sont très petits et, réunis, ne pèsent que 250 grammes. — A gauche, nombreuses taches purpuriques sous la capsule qui s'enlève facilement. La substance rénale a un aspect complètement décoloré, de sorte qu'on voit très mal les limites de la substance corticale. Les vaisseaux sont très dilatés, mais il n'y a pas de suffusion sanguine. — Le droit, quoique très pâle, a ses deux substances bien distinctes.

Pancréas volumineux et dur.

Les ganglions mésentériques sont très nombreux, volumineux, les plus gros atteignent le volume d'un œuf de pigeon : ils sont bien isolés les uns des autres, de consistance ferme, sans apparence de fonte purulente ni de tubercules.

Les plaques de Peyer se voient par transparence, blanches et tuméfiées. Elles sont volumineuses (l'une d'elles mesure 15 centimètres de long), très saillantes ; la valvule en est couverte du côté du petit intestin où on les trouve encore très haut ; il y en a une énorme à 3 mètres de la valvule. Elles ne sont point ulcérées et offrent l'aspect qu'on a décrit sous le nom de barbe fraîchement rasée.

Examen histologique[1]. — Les *ganglions* (pris au cou) présentent par place des amas de cellules embryonnaires beaucoup plus serrées qu'on ne les trouve normalement et qui paraissent bien être la marque d'une prolifération inflammatoire. Elles se colorent très vivement et très uniformément en rouge par le picro-carmin : nulle part on ne trouve rien qui puisse faire penser à du pus. Nous signalerons, sans nous prononcer sur leur signification, la présence de masses arrondies ayant l'apparence des globes cornés ; à un fort grossissement elles sont composées de cellules gonflées, à contenu jaunâtre, réfringent, parsemé de granulations et sans noyau.

Sur une coupe colorée par la méthode de Gram, on trouve trois ou

1. Cet examen a été fait sur des coupes préparées, avec sa compétence et sa complaisance habituelle, par notre ami G. Lemoine, répétiteur à l'École de santé militaire, au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté.

quatre *amas de microcoques en chaînettes* composées de trois ou quatre éléments.

Les *reins* présentent très nettement les signes d'une diapédèse active au niveau des glomérules et des vaisseaux et s'infiltrant sur certains points entre les tubes contournés voisins du glomérule. Les glomérules sont pour la plupart fortement gonflés et remplissent complètement la capsule de Bowmann qui, sur deux ou trois glomérules, nous a paru épaissie. — L'épithélium des tubes paraît absolument intact, les noyaux se colorent très vivement par le picro-carmin ou le carmin aluné.

Le *foie* présente la même diapédèse active au niveau des espaces de Kiernan. Celle-ci se voit également avec netteté dans les espaces intra-lobulaires qui sont par places véritablement infiltrés de globules blancs, surtout sur les préparations au carmin aluné.

Sur les préparations du foie et du rein traitées par la méthode de Gram on ne trouve nulle part de micro-organismes.

Le *cœur* est normal.

Le *thymus* offre un aspect qui nous a paru normal, bien que les travées fibreuses y soient très épaisses, mais il présente aussi par places des amas nodulaires de globules blancs.

En résumé, on voit qu'il s'agit, dans ce cas, d'un homme anémié et surmené depuis quelques mois, chez lequel s'est installé un purpura accompagné de troubles gastriques et de douleurs articulaires passagères : le pronostic ne paraissait pas grave, lorsque survinrent rapidement une température élevée et une poussée inflammatoire généralisée sur les ganglions. Très rapidement, les symptômes s'aggravèrent, les hémorrhagies se multiplièrent, la maladie prit les allures d'une infection, et le malade finit par succomber.

Au point de vue anatomique, il y a lieu de noter la petitesse de tous les organes et la persistance du thymus. Nous ferons remarquer aussi en passant que, malgré des lésions très évidentes au niveau du glomérule, il n'y avait pas d'albumine (sauf au début) dans l'urine, qui a été examinée à plusieurs reprises pour savoir si elle ne contenait pas de sang.

Enfin, il y a lieu de remarquer aussi que nous n'avons trouvé de micro-organismes que dans les ganglions : ce fait concorde parfaitement avec les résultats des recherches bactériologiques qu'il nous reste maintenant à exposer.

II

Les recherches bactériologiques ont été faites dans le laboratoire de notre maître, M. le professeur Arloing.

Le 5 octobre, c'est-à-dire sept jours avant la mort du malade, un des ganglions cervicaux avait été enlevé au bistouri, comme il a été dit dans l'observation. Plusieurs ballons de bouillon de bœuf furent immédiatement ensemencés, les uns avec de la pulpe ganglionnaire, les autres avec du sang de la plaie.

Deux ballons reçurent du sang en grande abondance, c'est-à-dire dans des conditions qu'il eût été impossible de réaliser si l'on se fût contenté d'une simple piqûre au doigt.

Deux ballons reçurent de très gros fragments broyés de ganglion excisé.

Ces deux opérations furent naturellement pratiquées d'après les principes d'une asepsie rigoureuse.

Le 13 octobre, à l'autopsie, nous fîmes de nouveaux ensemencements avec le sang du cœur, la pulpe splénique et la partie centrale de divers ganglions.

Un ballon de bouillon de bœuf reçut une grande quantité du sang du cœur, un autre de la pulpe splénique broyée ; enfin quatre ballons, des fragments broyés de ganglions pris en différents points du corps. Le bouillon de deux des ballons ensemencés avec les ganglions avait été au préalable recouvert d'une couche d'huile suffisante pour intercepter le contact de l'air.

Nous avions ainsi :

	ballons.	
3 ballons ensemencés avec du sang . . .	2	7 jours avant la mort.
	1	24 heures après la mort.
1 ballon ensemencé avec de la rate . . .		24 heures après la mort.
6 ballons ensemencés avec des ganglions.	2	7 jours avant la mort.
	4	24 heures après la mort.

Différentes préparations des ganglions et de la rate, faites par écrasement et colorées à l'état frais, ne nous avaient montré aucun micro-organisme.

Les bouillons ensemencés avec le sang ou la rate restèrent indéfiniment stériles.

Au contraire, les six ballons qui avaient reçu de la pulpe ganglionnaire, soit avant, soit après la mort du malade, furent tous l'origine de cultures abondantes. Mais, fait assez curieux, la végétation ne devint manifeste que très tardivement; sept jours après l'ensemencement, le bouillon était encore parfaitement limpide. Vers le huitième jour, on pouvait déjà constater quelques petits flocons se détachant de la pulpe ganglionnaire, lorsqu'on agitait le ballon. Enfin, la culture était d'une abondance extrême le dixième jour. Le retard considérable de la végétation a été le même pour tous les ballons, chargés cependant d'un excellent bouillon, dans lequel se développaient très bien d'autres micro-organismes du laboratoire, et placés à une température uniforme de + 37°. Rappelons aussi que la pulpe ganglionnaire avait été triturée avant de servir de semence.

Ce fait mérite d'autant plus d'être signalé que les cultures en bouillon, filles des précédentes, furent toutes très abondantes dès l'âge de vingt-quatre heures. Il faut peut-être en chercher la cause dans la rareté des microbes des ganglions, qu'aucune préparation microscopique par écrasement n'avait encore mis en lumière.

Quoi qu'il en soit, différents milieux ont été ensemencés avec les cultures primitives. Voici les résultats obtenus :

Au bout de vingt-quatre heures le bouillon de bœuf, maintenu à + 35°, est déjà excessivement trouble; la culture vue par transparence se montre composée d'une foule de petits grumeaux très fins. La coloration n'a rien de spécial. Vers le dixième jour le bouillon redevient limpide, les microbes s'étant déposés au fond du ballon pour former un dépôt blanchâtre assez épais. Une secousse faible suffit pour répandre à nouveau dans tout le bouillon des flocons paraissant plus volumineux qu'avant la formation du dépôt.

La culture sur gélose glycérinée maintenue à + 37° est également abondante au bout de vingt-quatre heures. Elle se développe encore pendant deux ou trois jours, puis reste stationnaire. Elle est blanche, à bords festonnés, et frappe surtout

par le caractère suivant : elle n'est pas uniformément étalée, mais se compose de toute une série de petits îlots épais, opaques, très rapprochés les uns des autres. Cet aspect rappelle immédiatement celui des cultures en bouillon ; la dissémination des microbes n'est pas égale, elle se fait par amas.

Les ensemencements sur pomme de terre à +37° n'ont donné que des résultats négatifs ; aucune colonie n'a paru se développer.

La gélatine laissée à la température du laboratoire (+17°) est restée également stérile ; c'est à peine si un léger nuage marquait le point où l'ensemencement avait été plus abondant.

Passons aux caractères microscopiques : Une culture en bouillon, âgée de quelques jours, étalée, séchée et colorée, se montre uniquement constituée par des streptocoques. Les points qui correspondent aux grumeaux nageant dans le bouillon sont des amas inextricables de streptocoques ; il serait même difficile de les définir si les bords ne laissaient échapper les extrémités des chaînettes. En outre, çà et là, entre ces nids microbiens, se voient quelques streptocoques bien nets, les uns courts composés de quatre ou cinq cocci, les autres très longs et flexueux. La culture est donc une culture pure de *streptocoques*. Il est d'ailleurs facile de s'en rendre compte en examinant un bouillon ensemencé seulement depuis quelques heures ; on ne voit alors que des chaînettes assez courtes et ne présentant encore aucun enchevêtrement.

Ces streptocoques sont composés d'éléments assez fins, restant colorés par la méthode de Gram.

Les caractères morphologiques du microbe peuvent, en somme, se résumer ainsi : *streptocoque, végétant bien en bouillon et sur agar glycériné à* +37°, *ne végétant ni sur la pomme de terre à* +37° *ni sur la gélatine à* +17°.

Si l'on ajoute la propriété qu'il a de rester coloré par la méthode de Gram, on voit qu'il ne peut se distinguer du streptocoque pyogène, qui n'est autre lui-même que le streptocoque puerpéral et de l'érysipèle. Mais l'inoculation pouvait seule nous permettre de conclure.

Inoculations. — Le 9 novembre, une culture en bouillon,

de troisième génération, âgée de quarante-huit heures, est inoculée à 2 lapins jeunes (2 mois) et à un gros cobaye.

Le cobaye reçoit un centimètre cube dans le péritoine.

Le premier lapin reçoit un demi-centimètre cube dans la veine auriculaire.

Le deuxième lapin reçoit un tiers de centimètre cube dans l'épaisseur du derme d'une oreille.

Le cobaye n'a jamais présenté le moindre symptôme ; il a été sacrifié le 21 novembre, c'est-à-dire douze jours après l'inoculation et trouvé absolument indemne de toute lésion suppurée ou autre. Le péritoine, les ganglions étaient normaux.

Le lapin inoculé dans l'épaisseur de l'oreille a été atteint en ce point d'un *érysipèle* typique. Vingt-quatre heures après l'inoculation on pouvait déjà voir une plaque érysipélateuse de la grandeur d'une pièce de 2 francs, épaisse, rouge, occupant le point où les streptocoques avaient été insérés. Trois jours après, l'oreille tout entière, y compris la base, était rouge, chaude, très épaisse, pendait le long du corps, tandis que celle du côté opposé se tenait droite, mince, absolument normale. Tous ces symptômes locaux, qui avaient entraîné un amaigrissement assez marqué de l'animal, se sont amendés progressivement, et le 20 novembre, c'est-à-dire onze jours après l'inoculation, l'oreille malade était encore pendante, un peu épaisse, mais la rougeur et la chaleur avaient fait place à un état sec, dur, fendillé de la peau. Ce jeune lapin avait été atteint, sans que le doute soit possible, d'un érysipèle développé au point inoculé, puis généralisé à toute l'oreille et qui finalement avait guéri.

Le second lapin avait reçu les streptocoques dans le sang. Étant donné son jeune âge (choisi à dessein), cette opération devait s'accompagner d'une ostéomyélite toute spéciale, décrite par l'un de nous et M. Jaboulay[1], si le streptocoque inoculé était bien le streptocoque pyogène. C'est ce qui est arrivé. L'animal maigrit et dépérit progressivement depuis le jour de l'inoculation jusqu'au 19 novembre (dix jours), date de sa

1. Courmont et Jaboulay, *Ostéomyélite à streptocoques* (*Soc. de biologie*, mai 1890).

mort. Il n'avait présenté pendant la vie aucun symptôme articulaire ou osseux. L'autopsie ne décela aucune lésion viscérale ni ganglionnaire. Les articulations, les extrémités osseuses paraissaient saines. Cependant les os des membres ayant été fendus longitudinalement, un des fémurs présenta *un petit foyer purulent à l'extrémité inférieure du canal médullaire diaphysaire*, sans que les parties osseuses voisines soient altérées. En un mot : pas d'arthrite purulente, pas de lésions épiphysaires, pas de séquestres, pas de périostite, mais un abcès médullaire diaphysaire central. Ce sont, d'après l'un de nous et M. Jaboulay, les caractères de l'ostéomyélite à streptocoques chez le lapin. Des préparations de ce pus, colorées par la méthode de Gram, montraient de nombreux streptocoques. Le sang du cœur du lapin ensemencé en bouillon maintenu à + 37° n'a donné lieu à aucune végétation microbienne. Les streptocoques, chez le lapin inoculé dans le sang comme chez notre malade, sont donc restés cantonnés en un point du corps et, *même après sa mort*, ne se sont pas répandus dans la circulation générale.

Nous pouvons maintenant conclure et dénommer le microbe pathogène qui a causé la maladie infectieuse que nous avons observée. C'est un streptocoque, ayant tous les caractères morphologiques du streptocoque pyogène, restant coloré par la méthode de Gram, inoffensif pour le cobaye, produisant l'érysipèle par inoculation sous-cutanée chez le lapin et l'ostéomyélite par inoculation intra-veineuse chez le *jeune* lapin, c'est donc le *streptocoque pyogène*.

Les seules particularités présentées par cet échantillon consistent dans la lenteur de sa première végétation *in vitro* et dans ce fait que, ni chez l'homme, ni chez le lapin inoculé dans le sang, il n'a pu être décelé dans le sang, soit avant, soit après la mort.

De nombreuses hypothèses pourraient être édifiées pour l'explication de ces deux anomalies qui dépendent peut-être de la même cause.

III

Nous ne pensons pas qu'il soit possible d'élever des doutes sur la part qui revient au streptocoque pyogène dans la patho-

génie de l'affection infectieuse qui a entraîné la mort de notre malade. C'est en effet *le seul microbe* qui existât *soit pendant la vie*, soit après la mort dans le sang ou dans les ganglions. Le fait que vingt-quatre heures après la mort le sang était encore stérile est une nouvelle preuve qu'il ne s'agissait pas d'une infection secondaire terminale ; les ganglions sont bien restés le seul habitat du microbe.

Le streptocoque pyogène peut, par conséquent, par suite de circonstances incomplètement déterminées, engendrer soit des phlegmons, de l'érysipèle, de l'ostéomyélite, de l'infection puerpérale, des broncho-pneumonies, etc., ou encore une *maladie infectieuse mortelle caractérisée par une hypertrophie ganglionnaire généralisée non suppurée, de l'hémophilie et du purpura.*

Nous ne sommes plus à l'époque où on se refusait à croire que certains microbes pussent manifester leurs effets par des syndromes différents.

Au point de vue des lésions ganglionnaires, le cas présent pourrait être rapproché d'une observation d'adénie à marche rapide publiée par l'un de nous et M. G. Roux [1], où la maladie avait été déterminée par un *staphylocoque pyogène* à propriétés vitales atténuées.

Enfin, au point de vue de la pathogénie du purpura de notre malade, les streptocoques n'ayant pu être rencontrés en dehors des ganglions, il paraît excessivement probable que ces microbes ont agi par leurs produits solubles. On peut supposer que ces derniers ont occasionné une altération particulière du sang, ou qu'ils ont favorisé les hémorrhagies en mettant le système vaso-dilatateur dans un état d'excitabilité intense (ectasie du professeur Bouchard).

1. G. Roux et M. Lannois, *Sur un cas d'adénie infectieuse due au staphylococcus pyogenes aureus* (*Revue de médecine*, déc. 1890).

IX

SUR LA
PRÉSENCE DU STAPHYLOCOCCUS CITREUS
DANS UN ANCIEN FOYER D'OSTÉOMYÉLITE

Par MM. **LANNELONGUE** et **ACHARD.**

Le *staphylococcus pyogenes citreus*, décrit par Passet, paraît être un microbe beaucoup moins répandu que ses congénères les staphylocoques blanc et orangé. Il est même tout à fait rare de le rencontrer à l'état de pureté dans un foyer purulent. Nous avons eu l'occasion de faire cette constatation dans un cas d'ostéomyélite ancienne.

Le 20 mai 1891, une petite fille de neuf ans est amenée à l'hôpital Trousseau pour une suppuration de l'avant-bras qui s'est développée dans les circonstances suivantes : Quatre mois auparavant, le 5 janvier, cette enfant tomba de sa hauteur; mais, après la chute, elle parut n'éprouver aucun trouble et se servit de sa main comme précédemment. Ce n'est que 3 ou 4 jours après qu'elle commença à souffrir. Un médecin crut à une fracture et appliqua un appareil qui resta en place environ six semaines. Pendant ce temps un abcès se forma et s'ouvrit spontanément à la face dorsale du poignet. Depuis, il s'est développé une série d'autres abcès à l'avant-bras; plusieurs suppurent encore aujourd'hui. L'exploration du membre montre que le radius, dans son entier, est le siège d'une hyperostose considérable. Il n'y a pas d'arthrite, ni au coude ni au poignet, pas de ganglions.

L'un des orifices fistuleux ayant été détergé avec soin, on fait sourdre de la profondeur du trajet quelques gouttes d'un pus épais, crémeux, verdâtre. Ce pus, recueilli avec les précautions d'usage, donne des cultures pures du *staphylococcus citreus*.

Ce microbe possède les mêmes caractères de culture que les autres staphylocoques pyogènes; comme eux, il liquéfie promptement la gélatine. Mais, par la couleur citrine de ses colonies sur gélose et du dépôt qu'il forme dans le bouillon, il se distingue très nettement des échantillons de staphylocoques blanc et orangé auxquels on le compare. Cette couleur n'a point varié pendant quinze générations successives depuis sept mois.

Les propriétés pathogènes de ce staphylocoque sont d'ailleurs semblables à celles des autres microbes du même groupe, et nous avons reproduit avec lui toute la série des lésions osseuses et viscérales qu'on obtient chez le lapin avec les autres staphylocoques. Il nous a semblé seulement que sa virulence était intermédiaire à celles du staphylocoque orangé et du staphylocoque blanc; du moins il fallait, même en employant les premières cultures, une dose un peu plus élevée de staphylocoque citrin que de staphylocoque orangé pour produire les mêmes lésions.

On ne saurait cependant en conclure que la fonction chromogène soit la cause directe de la virulence, car des échantillons de *staphylococcus aureus* cultivés après un grand nombre de générations successives se montrent beaucoup moins virulents que les premières cultures, bien qu'ils aient conservé intacte leur fonction chromogène.

Ce staphylocoque citrin, qui, par sa couleur comme par sa virulence, forme une transition entre les deux autres, n'est certainement pas un produit de leur mélange. Nous avons essayé de faire une sorte de croisement entre les staphylocoques blanc et orangé, en ensemençant du bouillon avec ces deux microbes à la fois : ce bouillon semé sur gélose nous a donné des cultures mixtes, panachées pour ainsi dire, avec prédominance du *staphylococcus aureus* en général; mais nous n'avons jamais obtenu une coloration intermédiaire.

En raison de sa couleur propre et de la fixité de cette coloration, ce staphylocoque citrin nous paraît mériter d'être considéré comme un type distinct, qu'on l'appelle race, variété ou espèce.

Cette distinction, d'ailleurs, n'empêche nullement d'ad-

mettre qu'il dérive de la même origine ancestrale que le blanc et l'orangé.

On peut se demander si, dans le fait que nous venons de rapporter, le staphylocoque citrin était vraiment la cause de l'ostéomyélite, ou bien s'il n'y avait pas eu primitivement dans le foyer les staphylocoques blanc ou orangé. Étant donné ce que nous savons sur la longue persistance des staphylocoques dans les anciens foyers d'ostéomyélite, c'est la première alternative qui paraît la plus vraisemblable. En tout cas, ce qui est hors de doute, c'est que le *staphylococcus citreus* entretenait à lui seul la suppuration osseuse. A ce titre, le fait précédent peut figurer dans notre statistique des variétés microbiennes de l'ostéomyélite.

Cette statistique comprend actuellement 45 cas qui se répartissent de la manière suivante :

Staphylococcus aureus	28	(dont 5 anciens).
— albus	7	
— aureus et albus	1	
— citreus	1	(ancien).
Streptocoque	4	
Pneumocoque	2	
Microcoque indéterminé (peut-être pneumocoque ?)	2	

X

NOTE SUR
DEUX CAS D'OTITE MOYENNE PURULENTE
CONTENANT LE BACILLE PYOCYANIQUE A L'ÉTAT DE PURETÉ

Par le Dr **MARTHA**,
Ancien Interne des Hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

On sait que le bacille pyocyanique est un saprophyte répandu avec abondance, soit dans l'air, soit à la surface du sol ; aussi les cas de suppuration, avec coloration bleue, étaient-ils autrefois, avant l'application des méthodes antiseptiques en chirurgie, assez fréquemment observés. Le bacille pyocyanique, qui vit et se développe dans le pus, à côté des micro-organismes pyogènes vulgaires, semble pourtant jouer un certain rôle pathogène chez l'homme, comme le montrent les quelques observations relatives à l'infection généralisée pyocyanique, rapportées par Ehlers et Neumann[1] et par Oettinger[2].

Ces cas, empruntés à la pathologie humaine, se rapprochent dans une certaine mesure de l'infection pyocyanique produite expérimentalement sur les animaux, et en particulier sur le lapin, par Charrin[3].

Il nous a paru intéressant de rapporter deux cas d'otite moyenne où nous avons trouvé à l'état de pureté le bacille pyocyanique dans le pus de la caisse du tympan.

1. *Société de biologie*, 1890, page 496.
2. *Semaine médicale*, 1890, page 385.
3. *La Maladie pyocyanique*, 1889.

Voici l'histoire succincte de ces malades :

Observation I. — Un homme de 27 ans se présente, le 28 mars 1891, dans le service de M. Ladreit de la Charrière à la clinique des Sourds-Muets pour un écoulement d'oreilles. C'est un homme maigre, pâle, qui tousse depuis plusieurs années et qui a déjà eu plusieurs hémoptysies. Il n'a jamais joui d'une bonne santé. Outre des gourmes et la rougeole, il a présenté dans son enfance des abcès au niveau du cou. On voit en effet, le long du bord antérieur du sterno-mastoïdien gauche, des cicatrices irrégulières d'abcès strumeux ; à l'auscultation on entend de nombreux râles de bronchite, et des râles sous-crépitants aux sommets.

Depuis quatre mois le malade a un écoulement purulent de l'oreille droite qui ne s'est jamais tari complètement. De temps en temps l'oreille a été le siège de vives douleurs suivies d'une recrudescence de l'écoulement.

L'*examen otoscopique* permet de voir un conduit enflammé, rempli de pus ; le tympan a disparu, sauf dans le segment antérieur qui est fermé par un débris de membrane rouge, macérée par le pus.

Obs. II. — Enfant de 13 ans qui, le 8 décembre, se présente à la clinique des Sourds-Muets pour un écoulement d'oreilles : l'enfant est bien développé et semble jouir d'une bonne santé. Il n'a jamais été malade, sauf au moment de l'influenza où il a dû garder le lit pendant quelques jours ; il n'a rien présenté du côté des oreilles à cette époque.

Depuis trois mois il perd continuellement du pus par l'oreille droite. Il s'y joint une surdité très forte depuis quelques jours : l'enfant ne perçoit pas la montre placée près de l'oreille ; pour qu'il l'entende, on est obligé de la faire reposer sur l'apophyse mastoïde. Jusqu'à ce jour le traitement a consisté simplement en deux lavages à l'eau de guimauve en quatre mois ; de plus, l'enfant porte continuellement un bandeau.

L'examen otoscopique laisse voir un conduit rouge ; on voit le fond de la caisse qui est fongueux ; il n'y a plus trace de tympan.

Le pus de ces deux malades a été traité et examiné de la même façon ; les résultats ont été les mêmes. Nous avons recueilli directement dans l'oreille, avec un fil de platine stérilisé, un peu de pus ; nous en avons étalé sur des lamelles et semé dans du bouillon, dans des tubes de gélose ; nous avons également fait des plaques de gélatine.

Les lamelles ont été colorées à l'aide de la solution de Ziehl, décolorées à l'acide sulfurique au quart ; chez aucun de ces malades, ces lamelles n'ont montré de bacilles de la tuberculose, les examens ayant été répétés plusieurs fois. Du

pus de ces deux malades a été puisé directement dans les oreilles à l'aide d'un fil de platine stérilisé et étalé sur des lamelles. Ces lamelles, séchées à l'air et passées à travers la flamme, ont été traitées d'abord par la méthode d'Erlich et de Ziehl pour la recherche du bacille de la tuberculose, mais le résultat fut constamment négatif. En revanche, en traitant ces lamelles par la simple méthode de Weigert, on constata dans les deux cas la présence de courts bacilles dont la nature fut mise en évidence par les cultures.

Des traces du pus furent semées dans du bouillon, à la surface des tubes de gélose inclinés, par piqûre dans des tubes de gélatine, et enfin ensemencées sur gélatine dont on pratiqua des cultures sur plaques.

Le bouillon ensemencé avec le pus et placé à l'étuve à 35° devint verdâtre en moins de vingt-quatre heures ; à sa surface on vit apparaître, vers le deuxième ou le troisième jour, une pellicule blanchâtre, plissée, qui se déchire facilement si on vient à agiter, même légèrement, le ballon. Les jours suivants, le liquide se fonce, devient vert sale ; au fond, on voit bientôt apparaître un sédiment blanc. Lorsque la teinte verdâtre est peu marquée, il suffit, pour que le bouillon présente une belle couleur verte, d'agiter fortement le ballon.

En ensemençant un peu de ce pus dans un tube de gélatine que l'on verse ensuite dans une boîte de Petri, de façon à obtenir des cultures sur plaque, il se forme, en moins de vingt-quatre heures de séjour à 20°, des petites colonies jaunâtres dont le centre se colore bientôt en vert, la teinte verte diffusant peu à peu dans toute l'étendue de la gélatine ; ces colonies s'entourent d'une zone de liquéfaction.

Sur tube incliné de gélose, on voit apparaître le long de la strie, en moins de vingt-quatre heures, une légère couche muqueuse grisâtre, ayant un aspect irisé, nacré ; au voisinage de la colonie ensemencée, la gélose prend un bel aspect verdâtre qui gagne rapidement toute la profondeur du tube. Cette teinte verte change de nuance ; le vert devient plus foncé, et après une semaine environ, cette couleur verte tire sur le brun, et les jours suivants le tube est brun noirâtre. Enfin, après deux ou trois semaines, la teinte brunâtre disparaît elle-même.

Les ensemencements sur pomme de terre nous ont donné les caractères suivants : il se produit un enduit brunâtre à reflets nacrés, qui, en vieillissant, fait place à une teinte brun rougeâtre.

Toutes ces différentes cultures (gélose, gélatine, pomme de terre, bouillon) présentent l'odeur particulière dégagée par le bacille pyocyanique, odeur fécaloïde, urineuse.

Les *réactions chimiques* nous ont également prouvé que nous avions à faire au bacille du pus bleu : nous avons repris les essais de Gessard, et nous avons obtenu les différentes réactions signalées par lui.

On alcalinise des bouillons de culture avec l'ammoniaque et on les agite lentement avec du chloroforme; ce dernier s'empare de la pyocyanine et se colore en bleu ; comme il a dissous des impuretés, des matières grasses, on filtre la dissolution et on l'agite avec de l'eau acidulée avec de l'acide sulfurique ; on obtient une coloration rouge qui, saturée par la potasse ou l'ammoniaque, passe au bleu. On filtre et on traite par le chloroforme qui entraîne la pyocyanine. Si on laisse alors évaporer ce chloroforme lentement, à l'air libre, sur une lame de verre par exemple, on obtient des cristaux (aiguilles, aigrettes ou octaèdres) d'un bleu foncé rappelant la teinte de l'indigo ; ce sont des cristaux de pyocyanine.

Nous avons injecté dans la veine marginale de l'oreille de lapins deux centimètres cubes de bouillon ensemencé avec le bacille qui vient d'être décrit ; le lendemain les animaux étaient morts : à l'autopsie nous n'avons rien trouvé de particulier si ce n'est une congestion très vive des reins ; il n'y avait pas d'urine dans la vessie : nous ensemençons sur agar du sang pris dans le cœur, les poumons, le foie, la rate de ces lapins ; le lendemain nos tubes présentent le bel aspect verdâtre caractéristique. Les cultures ainsi obtenues étaient des cultures pures du bacille pyocyanique, et nous démontrent la présence du bacille du pus bleu dans le pus examiné.

Les particularités bactériologiques et chimiques, les injections aux animaux nous permettent donc d'affirmer que nous avons eu à faire au *bacille pyocyanique*.

Nous avons eu occasion d'examiner le pus dans 51 autres

cas de suppuration de l'oreille moyenne; mais, sauf les deux cas qui viennent d'être relatés, nous n'avons pu constater la présence du bacille pyocyanique.

Il faut se demander quel est le rôle que le bacille du pus bleu a pu jouer dans la suppuration de l'oreille de nos malades : est-il pathogène? Longtemps les avis ont été partagés; pour les uns c'est un microbe inoffensif, qui vient se mêler fréquemment aux autres; pour d'autres, Ledderhose[1], Charrin[2], Bouchard, c'est un microbe pathogène capable de provoquer et des troubles morbides et la mort chez divers animaux, en particulier chez le lapin. Des nombreuses expériences entreprises par Charrin, il ressort qu'avec une culture très virulente il suffit d'injecter quelques gouttes dans la veine d'un lapin pour provoquer la mort de l'animal. Si on injecte sous la peau d'un cobaye quelques gouttes d'une culture pyocyanique, il se développe une tuméfaction se terminant par une ulcération; si la quantité injectée dépasse 1 $^{c. c.}$ à 1 $^{c. c.}$ et demi l'animal peut mourir, la maladie s'étant généralisée.

Charrin a vainement cherché à inoculer le microbe du pus bleu en le plaçant à la surface des plaies atteintes ou non de suppuration et produites artificiellement chez le lapin. Il n'a observé ni accidents généraux, ni accidents locaux, ni coloration spéciale.

Nous n'avons pas été plus heureux lorsque nous avons essayé de reproduire expérimentalement la suppuration de la caisse du tympan à l'aide de nos cultures pures. On rase le cartilage de l'oreille et on lave le conduit auditif, au savon et à l'éther; on le désinfecte avec soin ainsi que la membrane du tympan; après l'avoir percé avec un fil rouge, on injecte dans la caisse quelques gouttes d'un bouillon virulent. Le pansement consiste en boulettes de coton aseptique ou stérilisé, le coton au sublimé pouvant gêner le développement du micro-organisme. Nous avons du reste opéré à peu près de la même manière que Zaufall avec d'autres microbes pathogènes.

Jusqu'à présent nous avons constamment échoué et nous

1. *Berlin. klin. Woch.*, oct. 1887.
2. *La Maladie pyocyanique*, 1889, page 813.

n'avons pas provoqué d'otite pyocyanique chez nos animaux. Du reste, on sait que les maladies expérimentales de l'oreille moyenne sont assez difficiles à produire même avec des microbes pyogènes ; aussi notre échec ne prouve point, selon nous, que chez les malades que nous avons observés, le bacille pyocyanique n'ait pas été la cause de la suppuration. Comme nous avons trouvé chez nos malades, dans le pus, ce bacille à l'état de pureté, à l'exclusion de tout autre, nous pensons qu'il a joué un rôle véritablement pathogène et qu'il a été la cause de la suppuration, comme on voit le staphylocoque ou le pneumocoque envahir le conduit auditif et donner lieu à une suppuration à staphylocoques ou à pneumocoques.

L'absence de tout autre microbe pyogène et la présence à l'état de pureté du bacille pyocyanique dans le pus de nos deux malades nous paraît militer en faveur de cette opinion. Il est vrai que l'un de nos malades était manifestement tuberculeux ; et on sait que le pus des abcès tuberculeux est fréquemment privé de tout microbe décelable par l'examen microscopique. Mais le deuxième de nos malades ne présentait aucune manifestation tuberculeuse ; et pour lui assurément l'origine pyocyanique de l'otite moyenne peut être maintenue d'une façon tout à fait plausible.

XI

SUR UN ALBUMINOÏDE TOXIQUE

CONTENU DANS CERTAINS LIQUIDES HYDATIQUES

Par L. VIRON.

Les liquides hydatiques possèdent une composition chimique assez complexe. Ordinairement ce sont des liquides incolores ou légèrement jaunâtres, de poids spécifique oscillant entre 1007 et 1016 et renfermant une proportion notable de substances minérales formées en majeure partie de chlorure de sodium.

Claude Bernard a signalé la présence du glucose dans les kystes en rapport avec le foie; Robin, Mercier, Charcot, Davaine etc., y ont trouvé de l'hématoïdine. Quelquefois on a pu y décéler aussi la présence des pigments biliaires, de l'acide succinique, de la tyrosine, de l'inosite, etc.

Récemment, MM. Schlagdenhauffen et Mourson ont observé une substance présentant les caractères généraux des ptomaïnes; malheureusement le peu de liquide mis à leur disposition n'a pas permis à ces savants d'en faire l'étude physiologique.

J'ai analysé un certain nombre de liquides hydatiques retirés soit de l'homme, soit des animaux. Une seule fois j'ai pu caractériser bien nettement l'albumine normale ou serine[1]. Le plus souvent, j'ai trouvé une substance albuminoïde pos-

1. Le liquide provenait d'un hydatide du poumon d'un mouton. La présence de l'albumine dans ces liquides est niée par la plupart des auteurs : elle a été signalée par Naunyn, Mourson et Schlagdenhauffen.

sédant les réactions chimiques indiquées par Kühne et Chittenden comme caractéristiques des propeptones [1].

Poursuivant ces recherches sur les liquides hydatiques des moutons, je suis arrivé à isoler une substance albuminoïde spéciale se rapprochant des toxalbumines par ses réactions chimiques et son action physiologique. Le liquide sur lequel j'ai opéré était légèrement coloré en jaune [2]; sa densité était 1012; il renfermait du chlorure de sodium (1 gr. 35 centigr. p. 100), ne précipitait ni par la chaleur, ni par l'acide trichloracétique à chaud, mais donnait nettement la réaction des albuminoïdes par le réactif de Millon et précipitait à froid par le sulfate d'ammoniaque.

Saturé de ce sel, le liquide a laissé déposer une matière grisâtre, soluble dans l'eau froide et précipitant assez rapidement par l'alcool à 95°. Après plusieurs dissolutions dans l'eau et des précipitations successives par l'alcool concentré, j'ai obtenu une substance blanchâtre, soluble dans l'eau, précipitant par le ferrocyanure de potassium acétique, et donnant nettement la coloration du biuret.

Cette substance est douée de propriétés physiologiques très énergiques. Injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse d'un cobaye, la solution [3] stérilisée de cet albuminoïde détermine une réaction inflammatoire très vive, et l'animal meurt rapidement. A l'autopsie, indépendamment de l'inflammation locale, on observe un épanchement séreux dans le péritoine et une congestion intense des reins; le liquide recueilli dans la vessie est très foncé et renferme une proportion notable d'albumine. Quelques gouttes d'une solution contenant 2 centigrammes de ce principe actif pour un centimètre cube d'eau [4], déposées sur la conjonctive d'un

1. Deux fois chez l'homme et quatre fois chez le mouton, les liquides provenaient de kystes du foie. Ils ne précipitaient pas par la chaleur, précipitaient par le sel marin en présence de l'acide acétique et donnaient la coloration rose du biuret.

2. Par des essais de culture, je me suis assuré qu'il ne renfermait pas de micro-organismes.

3. La solution contenait 2 centigrammes pour 2 centimètres cubes d'eau stérilisée; le cobaye pesait 675 grammes.

4. La solution était neutre au tournesol.

lapin déterminent rapidement une irritation profonde, 18 heures après, la cornée est perforée, un liquide purulent s'écoule du globe occulaire, et l'animal succombe le 5e jour.

La même expérience répétée sur l'œil d'un cobaye avec cette solution préalablement portée à l'ébullition détermina une légère conjonctivite qui disparut quelques jours après.

En résumé :

1° Par l'ensemble de ses caractères chimiques et par son activité physiologique, la matière albuminoïde dont je viens d'indiquer les principales propriétés doit être rapprochée des substances étudiées par MM. Weir Mitchell, Reichardt, Gautier, Roux et Yersin, etc., et désignées actuellement sous le nom de Toxalbumines.

2° La variété des matières albuminoïdes des kystes hydatiques peut expliquer la variété des symptômes signalés dans les cas de rupture de ces kystes dans les grandes cavités séreuses. Les accidents graves (urticaire, péritonite souvent mortelle) observés quelquefois chez l'homme à la suite d'épanchement de ces liquides dans l'organisme doivent être attribués à des toxalbumines et peut-être aussi à la ptomaïne signalée par MM. Schlagdenhauffen et Mourson.

XII

TRANSPLANTATION DE PEAU DE GRENOUILLE

SUR DES PLAIES HUMAINES

Par M. le Professeur **Auguste REVERDIN**, de Genève.

Au mois de juin 1890, une paysanne, dans l'intention de guérir sa fille d'une bronchite, lui appliquait sur le thorax deux larges vésicatoires..

Malgré les plaintes de l'enfant, la mère laissa ces topiques en place durant quarante-huit heures. Deux profondes eschares furent le résultat de ce traitement; quatre mois après, la jeune fille m'est amenée, elle est dans un triste état. D'une pâleur extrême, elle marche péniblement, mange à peine et passe ses journées assise au coin du feu dans sa chaumière. C'est là que sa sœur aînée vint mourir l'an passé, rapportant de la grande ville une tuberculose à marche rapide.

On pouvait craindre à première vue que la contagion ait fait son œuvre. Il n'en n'est rien cependant; pour le moment du moins. La toux, paraît-il, a diminué à la faveur de l'été; mais les plaies, pour lesquelles on me présente l'enfant, sont toujours pâles, blafardes, entourées d'un liséré cicatriciel sans vigueur, arrêté pour ainsi dire dans sa marche. Elles commencent au-dessous des clavicules et s'étalent sur une surface mesurant environ 8 ou 10 centimètres de côté. Des plaies de cette étendue auraient demandé à peine six semaines chez une personne vigoureuse, pour guérir; or voilà quatre mois qu'elles sont dans le même état. J'insiste sur ces détails parce qu'il est intéressant de voir quels obstacles le traitement devait surmonter. Je pensai immédiatement aux greffes épi-

dermiques qui m'ont souvent donné en pareil cas d'excellents résultats. Mais la greffe ne prend que sur un terrain favorable, et les chirurgiens qui ont rejeté la méthode, sous prétexte qu'elle réussissait rarement, n'avaient sans doute pas porté une attention suffisante sur ce point, qui est cependant capital.

Il s'agissait donc tout d'abord de réprimer ces granulations blafardes et sans force, de les réduire dans leur volume tout en les excitant dans leur vitalité. Ce qui réussit presque toujours dans ces circonstances, c'est le pansement aux bandelettes imbriquées; mais il doit être fait très soigneusement, afin d'être aussi compressible que possible. Je le recouvre d'une couche d'ouate serrée par une bande. Après quatre jours de ce traitement, les plaies partiellement modifiées me parurent aptes à recevoir les greffes.

Je me disposai à mettre la mère à contribution en lui prenant sur l'avant-bras les greffes nécessaires; j'en obtins difficilement une dizaine de 3 à 4 millimètres carrés.

J'eus alors l'idée de faire chercher quelques grenouilles dans le marais voisin afin de leur emprunter la greffe qui me manquait.

Je leur taillai sur le ventre de petits lambeaux de peau d'un demi-centimètre à un centimètre carré, et choisis pour les appliquer les parties de la plaie où les bourgeons étaient le plus vivaces, laissant au contraire à nu les parties peu propices à la greffe.

Je recouvris de la sorte environ le quart de la surface totale des plaies.

Les greffes humaines ayant toutes été disposées sur la plaie de droite, il m'était facile de suivre le développement des unes et des autres.

Je choisis le ventre de la grenouille pour prendre les lambeaux parce qu'il est facile de le faire saillir et d'y découper très exactement ce qu'on désire. Je fis un pansement aux bandelettes.

Le troisième jour, en renouvelant le pansement, je trouvai encore une quantité de pus assez considérable pour me faire redouter le décollement des greffes. Il n'en était rien, toutes tenaient parfaitement.

Je refis le pansement et, comme je devais m'absenter, je recommandai de ne le changer que deux jours après.

Je revis la malade le *dixième jour* après l'opération. *Les deux plaies étaient guéries, entièrement recouvertes d'une couche de tissu parfaitement solide.*

Je dois avouer que, malgré le pronostic favorable que j'avais posé en revoyant mes greffes en bonne voie le troisième jour, je ne m'attendais guère à les trouver rejointes de toute part et recouvrant absolument ces plaies encore si vastes dix jours auparavant. Cette année, j'ai revu la malade. La jeune fille est, sinon vigoureuse, du moins en assez bonne santé pour exercer le métier de domestique. Les cicatrices sont en très bon état, elles ne se sont jamais ulcérées et, chose à noter, jouissent d'une mobilité très marquée sur les parties profondes. De place en place une coloration brunâtre tranche sur la teinte blanche qui l'avoisine. Sont-ce des restes de pigmentation des greffes ?

Le nouveau tégument est notablement plus mince que la peau, un peu irrégulier comme ton. Certains contours, vestiges des transplantations, s'y distinguent nettement. C'est mieux qu'on ne pouvait espérer, mieux surtout que n'eût fait la cicatrisation abandonnée à elle-même, car, en admettant qu'elle eût jamais pu recouvrir ces surfaces, elle n'aurait certainement pas fourni une cicatrice plus souple, plus mobile.

J'ai fait autrefois des greffes avec de la peau de chien, mais je n'avais jamais songé à recourir aux batraciens; je fus donc enchanté de cette réussite presque inespérée.

En comparant ce résultat à ceux que je connais, je me demande si, mettant autant de peau humaine que j'ai mis de peau de grenouille, j'aurais eu une réparation aussi rapide et aussi bonne ? J'en doute, car j'ai fait beaucoup de greffes, dans des circonstances fort variées, et jamais je n'ai vu de cicatrisation marcher avec une pareille vigueur.

En 1871, je publiai l'observation d'un artilleur gravement brûlé à la cuisse pendant le siège de Strasbourg, et auquel je fis de nombreuses greffes épidermiques. Grâce à l'emploi de ce procédé, le malade fut rapidement guéri. J'observai au cours de ce traitement un fait que j'avais déjà pu constater dans

semblable circonstance, et l'énonçai sous forme de loi (*Gazette médicale de Strasbourg*, 1871, n° 9, p. 112) :

« *Le développement de la greffe se fait toujours du côté où elle aura le moins de chemin à parcourir pour rejoindre soit la cicatrice des bords, soit un autre îlot épidermique développé spontanément ou sous l'influence d'une greffe.*

« Il semble donc qu'il y ait une certaine attraction des parties cicatricielles les unes vers les autres, circonstance très favorable pour la segmentation de la plaie.

« C'est non seulement l'îlot qui subit cette influence, mais la cicatrice des bords ; celle-ci, en effet, au lieu de rester au même niveau que ses parties avoisinantes, pousse un prolongement vers la greffe et tend ainsi à s'unir à elle. »

Cette tendance des îlots cicatriciels accidentels, aussi bien que de ceux qui procèdent de la greffe, est constante ; seul le mauvais état de la plaie dans le voisinage des poussées cicatricielles peut entraver leur marche.

Un mauvais traitement des bourgeons, des cautérisations inopportunes, tendraient, on le conçoit, au même résultat.

Dans l'intérêt de la méthode, je crois indispensable d'insister sur les détails. Tout a son importance dans cette petite opération si facile et si féconde en résultats heureux lorsqu'on la conduit exactement.

Le terrain qu'on se propose de greffer a droit à toute notre sollicitude ; inutile de transplanter des lambeaux, fussent-ils irréprochables, si les granulations qui doivent les recevoir sont molles et pâles ; ces bourgeons exubérants, gorgés de sérum, sont insuffisamment vivaces pour transmettre la vie à la semence épidermique.

Il faut que la surface à greffer soit rouge, finement grenue, qu'elle ait en un mot cet air de santé que tout chirurgien aime à constater sur les plaies.

Il est d'un bon pronostic aussi de voir la cicatrisation marginale s'avancer vigoureusement, précédée d'un sillon rouge nettement creusé au devant d'elle. Ceci, indiquant une forte tendance à la cicatrisation des bords, peut faire bien augurer de celle qu'on s'efforce de déterminer dans le centre.

Je n'ai pas à répéter ici tout ce qui a été dit au sujet du

traitement des plaies. Je me bornerai à rappeler que ce qui m'a toujours paru conduire le plus vite au résultat désiré, c'est le pansement au styrax ou celui aux baudelettes imbriquées de sparadrap. Ces dernières ont l'incontestable avantage d'aplatir les granulations, de les exprimer pour ainsi dire, et de les amener rapidement à cet état que nous décrivions tout à l'heure.

Le procédé employé primitivement par le professeur Jacques-Louis Reverdin, lorsqu'il fit connaître la méthode qu'il venait de découvrir en 1869, est fort connu : il consiste à détacher par ponction à l'aide d'une lancette ordinaire un petit lambeau de peau, taillé aux dépens de la couche de Malpighi. Ce procédé restera dans la pratique parce qu'il est simple et ne nécessite aucun autre instrument que celui que tout praticien a dans sa trousse.

La lancette a cependant un désavantage. Comme ses faces sont convexes, les tranchants constitués par leur rencontre se trouvent être les points les plus éloignés des bords du lambeau qu'il s'agit de tailler. Il faut donc relever successivement chacun des bords de la lancette pour détacher les deux extrémités du pont résultant de la ponction. Ceci est un réel inconvénient parce qu'il arrive parfois que le premier bord libéré se recroqueville, ce qui nécessite son déroulement à l'aide d'une épingle lorsqu'on veut le faire glisser sur la plaie à greffer.

J'ai fait construire autrefois un instrument qui pare à cette imperfection de la lancette.

C'est une sorte de cuiller très pointue, de forme losangique, dont les bords sont très tranchants.

Comme on procède par ponction, il est clair que le petit lambeau facilement détaché se place tout naturellement sur la face concave de l'instrument. Rien de plus simple que de le faire glisser de là sur la plaie.

Lorsqu'on manie bien la cuiller, on arrive à tailler des greffes dont la périphérie présente un biseau très étendu d'une minceur extrême ; un semblable lambeau s'adapte à merveille sur les granulations, les happe pour ainsi dire, et se colle sur elles comme en témoigne le froncement de ses bords.

On comprend bien qu'une greffe de cette forme ait plus de

tendance à adhérer qu'un petit morceau de peau à bords taillés à pic, posé en quelque sorte en équilibre sur un bourgeon.

Avec la peau de grenouille, ces précautions ne sont pas nécessaires, car elle est trop mince par elle-même pour qu'il soit utile ou même possible de l'amincir encore.

Je disais tout à l'heure que j'avais réussi des greffes avec de la peau de chien, j'en ai fait aussi avec la paroi d'un *kyste dermoïde* du sourcil fraîchement extirpé; elles tinrent. Le cas vaut peut-être la peine d'être rapporté.

Il s'agissait d'une jeune ouvrière de fabrique qui eut la peau du crâne absolument arrachée par une machine. Ces accidents, quoique rares, s'observent parfois dans les grands centres manufacturiers, et, pour ma part, j'ai eu l'occasion d'en observer deux en Alsace.

Les choses se passent ordinairement ainsi :

L'ouvrière a l'extrémité de ses cheveux prise par un de ces terribles engins qui font des quantités considérables de tours à la minute et en un clin d'œil le *scalp* est parfait.

Dans les deux cas que je rappelle, la ligne d'arrachement était à peu près la même. Partie de la racine du nez, elle longe les sourcils, passe aux oreilles qu'elle arrache en totalité ou en partie, et se termine plus ou moins bas dans la région occipitale.

La douleur est, paraît-il, peu intense. L'une des malades me disait qu'elle aurait cru que sa camarade lui avait donné une simple tape, si elle n'avait vu au même instant la peau de sa tête tournoyer autour d'un arbre de transmission.

L'hémorrhagie n'est pas très forte; on pouvait le prévoir, car nous avons là le vrai type d'une plaie par arrachement.

Ce qui est terrible, ce sont les lenteurs de la cicatrisation. En effet, que peut donner la peau du visage? peu de chose; les paupières supérieures seules se laisseront attirer en haut, ce qui créera fatalement une déformation horrible, compromettant l'intégrité de l'œil. La cornée sans cesse exposée à l'air s'enflamme, des ulcérations s'y développent, amenant des menaces de perforation. Les régions latérales et postérieures de la tête se laisseront peut-être attirer de 2 à 3 centimètres; pas davantage. Il faut que la cicatrisation fasse le

reste. Or, le reste est une surface énorme. Vaste plaie granulante d'où ruissellent des flots de pus. Ces liquides sans cesse renouvelés irritent la peau du visage, les yeux, la jeune cicatrice qui se forme, et en fin de compte épuisent la malade et la mettent chaque jour dans des conditions de guérison de moins en moins favorables.

L'une de ces malades fut dirigée sur l'hôpital de Strasbourg, c'est elle qui servit plus spécialement à mes expériences. Six mois s'étaient passés depuis l'accident, et la cicatrice des bords avait à peine gagné de 2 à 3 centimètres, comme je l'ai dit.

L'état général était fâcheux. Pâleur extrême, moral abattu, peu de sommeil, pas d'appétit. J'ai fait des centaines de transplantations sur cette femme : greffes épidermiques, greffes dermiques prises sur un amputé de cuisse, greffes de kyste dermoïde, de chien, etc. J'ai fini par combler tous les vides et la malade a pu rentrer chez elle guérie, au bout de quelques mois.

Outre la confirmation de la loi que je rappelais tout à l'heure, j'ai pu observer la manière dont se comportèrent les greffes faites avec la peau humaine soigneusement débarrassée de son tissu cellulaire sous-jacent.

L'épiderme se fronce, se ternit, il prend une teinte brunâtre; bref, il meurt et se détache en un ou plusieurs morceaux. Au-dessous de lui le derme apparaît comme une surface mollasse, assez semblable à la pâte d'un camembert bien fait; il semble que cette masse va subir une fonte complète et l'on s'attend à ne pas la retrouver le lendemain. Il n'en est rien. Le lendemain, elle présente à sa surface un ou deux petits points rouge vif. Le surlendemain ces points se sont étendus et bientôt la greffe entière a pris une coloration rosée de bon augure. Si l'on suit pas à pas la marche du phénomène, on s'aperçoit bientôt que ces transformations sont dues à de petits vaisseaux qui ont pénétré la greffe par sa profondeur pour lui fournir les aliments nécessaires à sa subsistance.

J'ai même assisté à un arrêt assez imprévu de ce processus.

Je surveillais depuis trois ou quatre jours une vaste greffe cutanée ; mais tandis que la coloration rosée faisait son appa-

rition aux quatre coins du lambeau, le centre restait pâle, blafard. Le lendemain, il se creusa d'un cratère. Deux ou trois jours encore et la perforation était complète comme si l'emporte-pièce y avait passé.

Au fond de cette perte de substance dont la cause m'échappait, j'aperçus une surface épidermisée. Je compris mon erreur! J'avais tout simplement placé ma grande greffe *dermique* sur une petite greffe *épidermique* en voie de développement et mise là deux ou trois jours auparavant. Or, étant nourrie par sa face profonde, elle empêchait les vaisseaux de pénétrer dans la partie correspondante de la greffe que je lui avais maladroitement superposée. Ce point privé de subsistance devait donc fatalement périr. J'assistai ensuite à une sorte de compensation fort intéressante à suivre. Le travail d'épidermisation partit de la petite greffe, il gravit les flancs du cratère et vint se confondre, sur le plateau, avec le travail analogue qui avait les bords de la grande greffe pour point de départ. Peu à peu tout se nivela, un territoire important de la plaie était conquis.

Cette expérience toute fortuite pourrait se répéter dans le but de démontrer la manière dont les greffes cutanées placées sur des plaies granulantes se comportent.

J'ajoute à ces lignes quelques documents bibliographiques dans lesquels se trouvent des exemples nombreux et variés de transplantation.

BIBLIOGRAPHIE SUR LES GREFFES ANIMALES

Cadiat. *Greffe animale* (*Dictionnaire encyclopédique*).

Petersen. *Skin Transpl. from the frog.* — Traduction française (*France médicale*. 1885. Tome II, p. , 545-548). — Traduction allemande (Saint-Pétersbourg. *Medic. Wochenschrift*, II, p. 326). — Traduction française (*Tribune méd.*, 1886, nº XVIII, p. 57).

Dubousquet-Laborderie. *Transplantation de peau de grenouille sur plaie*

bourgeonnante de brûlure. — *Paris médical*, 1886. XI, p. 529-532. — Id. *Société de biologie*, 1886, 8e série, III, p. 574.

Baratoux. *Greffe animale, peau grenouille dans perte de substance cutanée et muqueuse.* — *Progrès médical*, 1887. 2e série, p. 288-290.

Grange. *Observation sur greffe animale, peau de grenouille* (*Union médicale*, 1887. II, 721-723).

Kiriac. *Greffe épidermique de l'agneau à l'homme.* — *Archives roumaines* (Paris), 1887, I, p. 18-22.

Estard. *Un cas de greffe animale de peau de grenouille. Montpellier médical*, 1887, 2e série, IX, 452-461.

Orcel. *Greffe zoocutanée, peau de poulet. Lyon médical*, 1888, LVII, 551-559.

Ranking. *Skin grafhing from the frog.* — *Studian medic. J.*, 1887, VII, 343-346.

Redard. *Greffe zooplastique, poulet. France médicale.* 1888, I, 220 et *Gazette médicale*. Paris, 1888, 7e série. V, p. 63. — Id. peut-être le même répété dans : *Archives roumaines médic. et chirurg.* Paris, 1887-1888. I, 263-269.

Bartens. *Transpl. von einer Leiche. Berlin. Klinisch. Wochenschrift*, 1888, XXV, 649.

Rogers. *Grafhing skin from frogs. Chicago medic. J., and Examiner*, 1888. LVII, 333.

Nesterowski. *Healing of wounds by transpl. of skin from frogs.* — *Rusk. medic.* (*Saint-Pétersbourg*). 1888, VII, 649, 663, 679.

Dubousquet-Laborderie. *Greffe zooplastique. Bulletin soc. médic. pratique.* Paris, 1889, p. 175-184. — Id. *Greffe peau grenouille sur brûlure*, 1889, p. 333-335.

Bilhaut. *Greffe zooplastique, poulet. Annales orthopédiques et chirurg. pratiques*, 1889, II, p. 273-277.

Miles. *Extensif burn treated by grafhing with skin of dog.* — *Lancet*, 1890, I, p. 594.

Dubousquet-Laborderie. *Un cas de greffe zooplastique. Soc. médic. pratique*, Paris, 1890, p. 958-960.

Von Meter. *Use of skin from puppies in skin grafhing. Ann. surger. Saint-Louis*, 1890, XII, p. 136.

G.-D. Weston. *Ein Fall von transpl. von Froschhaut bei Verbrennung. Med. News*, 25 juillet 1891.

REVUE ANALYTIQUE ET CRITIQUE

DES TRAVAUX RÉCENTS RELATIFS A LA PATHOGÉNIE

DE LA GLYCOSURIE ET DU DIABÈTE

Par R. LÉPINE

Dans cette *Revue*, je grouperai les travaux parus dans les quatre ou cinq dernières années sous les chefs suivants : 1° glycosurie alimentaire; 2° glycosurie causée par la phloridzine et glycosuries toxiques; 3° glycosuries nerveuses expérimentales; 4° théories du diabète d'Ebstein, de Seegen, etc.; 5° diabète pancréatique; 6° théorie prenant en considération le ferment glycolytique; et, dans chacun de ces groupes, je rangerai les travaux afférents, autant que possible suivant l'ordre chronologique, mais en réunissant en général les publications d'un même auteur. J'appelle glycosurie le diabète transitoire et diabète la glycosurie permanente. On m'excusera d'avoir laissé de côté des publications fort importantes sur le diabète en général et sa symptomatologie; j'ai dû me borner à celles qui avaient particulièrement trait à sa pathogénie.

I. — GLYCOSURIE ALIMENTAIRE

a. Chez le sujet sain.

Plusieurs auteurs avaient avancé que l'urine d'un sujet sain, après l'ingestion d'une certaine quantité de sucre, pouvait présenter des traces de sucre. Worm-Mueller a étudié de près cette question [1]. Ses expériences ont porté sur deux sujets en bonne santé qui, pendant la période d'expériences, étaient soumis à un régime exclusivement azoté. M. Worm-Mueller leur a fait ingérer des quantités variables (de 50 à 250 grammes) des substances suivantes : sucre de cannes, sucre de lait, glucose et, faute de lévulose pure, du miel, dont la teneur en

1. *Pflueger's Archiv*, tome XXXIV.

lévulose et en glucose était exactement connue. Voici les résultats de ses expériences :

Sujets.	Substance ingérée.	Trouvée dans l'urine.	
1	250 gr. sucre de cannes.	1gr,81	sucre de cannes.
2	150 —	0 ,85	
2	50 —	0 ,10	
2	200 gr. sucre de lait.	0 ,68	sucre de lait.
2	100 —	0 ,32	
2	50 gr. glucose	0 ,47	glucose.
1	117 glucose + 86 lévulose .	1 ,30	
2	58 — + 42 — .	0 ,81	

Il est à noter, car le fait est en contradiction avec ce qu'avait vu Cl. Bernard, que l'espèce de sucre trouvée dans l'urine a été exactement celle qui a été ingérée. Ainsi, après l'ingestion de sucre de cannes, c'est le sucre de cannes qui a été retrouvé, après l'ingestion de sucre de lait, le sucre de lait, etc. Il n'y a d'exception que pour la lévulose, laquelle n'a pas été retrouvée.

On remarquera dans le tableau précédent qu'après l'ingestion de 250 grammes de sucre de cannes, il en a passé 0,7 p. 100 dans l'urine, qu'après l'ingestion de 200 grammes de sucre de lait, il en a passé 0,8 p. 100, tandis qu'avec des doses plus faibles (150 et 100 grammes) la proportion a été un peu moindre (0,5 et 0,3).

M. Seegen, qui a fait ingérer à des chiens du sucre de cannes pendant plusieurs jours consécutifs, et à forte dose, a trouvé une proportion de sucre éliminé plus élevée, ce qui n'est pas étonnant, vu l'énorme quantité de sucre ingéré eu égard au poids des animaux [1].

NUMÉROS des CHIENS.	POIDS des CHIENS.	DURÉE DE LA PÉRIODE d'expériences en jours.	SUCRE INGÉRÉ en grammes	SUCRE EXCRÉTÉ, en grammes.	Pour 100.
	kilog.				
1	7,8	5	520	15,2	3,0
1	6,0	8	750	10,4	1,3
2	9,2	2	560	22,0	4,0
3	11,2	3	480	7,0	1,9

On a pu remarquer dans les résultats de Worm-Mueller, qu'après l'ingestion de 50 grammes de glucose, il a passé plus de quatre fois davantage de sucre qu'après l'ingestion de la même quantité de sucre de cannes.

Il y a donc, suivant l'espèce de sucre, une « limite d'assimilation »

1. *Pflueger's Archiv*, tome XXXVII

différente. C'est le point spécial qu'a étudié le professeur Hofmeister[1].

Les espèces de sucre dont il a cherché à déterminer la limite d'assimilation sont le glucose, la galactose, la lévulose, le sucre de cannes et le sucre de lait. C'est la galactose et le sucre de lait qui passent le plus facilement dans l'urine, et c'est le sucre de cannes, puis, après lui, la lévulose, qui passent le moins. Pour cette dernière, vu la difficulté de se procurer une quantité suffisante de lévulose pure, on ne peut donner de chiffres exacts. Voici pour les autres sucres :

	Limite d'assimilation par kilog. d'animal.
Sucre de cannes	3,6
Glucose	1,9 à 2,5
Sucre de lait	0,4 à 0,8
Galactose	0,2 à 0,4

Ainsi que Worm-Mueller, M. Hofmeister a bien constaté dans ses expériences que la quantité de sucre éliminée croît avec la quantité ingérée; il fait remarquer, en outre, ce qui est évident d'ailleurs, que la quantité éliminée n'est qu'une fraction de la quantité de sucre excédant la limite d'assimilation. Pour le même sujet et pour la même espèce de sucre, la limite d'assimilation ne varierait pas à différents moments. Elle serait donc assez constante.

Dans un second mémoire, le professeur Hofmeister a étudié les glycosuries consécutives à l'alimentation amylacée chez le chien soumis à une alimentation insuffisante.

Chez quelques-uns de ces animaux, au bout de peu de jours (3-4) d'inanition absolue (sauf qu'ils recevaient de l'eau), l'ingestion de 10 grammes environ de fécule provoque de la glycosurie; chez d'autres, et notamment chez des animaux très jeunes en voie de croissance, il faut attendre de deux à trois semaines pour observer ce résultat[2].

La glycosurie ne dure pas, en général, plus de quatre heures après l'ingestion de la fécule et la quantité de sucre varie; généralement elle est très inférieure à 1 gramme p. 100.

Cette glycosurie prouve que, chez les animaux affaiblis par une longue inanition, une partie du sucre résorbé est soustraite à l'assimilation. Cette conclusion est légitimée par le fait que dans l'inanition la résorption n'est pas plus active qu'à l'état normal; elle l'est aussi par une ancienne expérience de Lehmann[3], d'après laquelle le sucre injecté dans une veine mésaraïque passe plus facilement dans l'urine chez un animal à l'inanition que chez un animal bien nourri.

M. Hofmeister pense qu'une semblable diminution de la puissance

1. *Archiv für exp. Pathologie*, t. XXV.

2. Il y a dans cette dernière assertion quelque chose que je ne puis comprendre : de *très* jeunes chiens ne supportent pas facilement l'abstinence absolue plus de quinze jours.

3. *Archiv für exper. Pathologie*, Bd II.

d'assimilation du sucre explique bien les formes légères du diabète sucré.

M. Moritz[1] a examiné l'urine de onze personnes qui, dans un souper, avaient ingéré des sucreries, des glaces et du champagne : deux à quatre heures plus tard, l'urine de cinq d'entre elles renfermait de 1 à 2,5 p. 1000 de sucre. Deux heures plus tard la glycosurie avait disparu.

MM. Kraus et H. Ludwig ont récemment ajouté à nos connaissances sur la glycosurie alimentaire[2]. Ils ont d'abord fixé, pour employer l'expression de M. Hofmeister, « la limite d'assimilation du sucre » chez des sujets sains: après un repas, d'où étaient exclues les matières hydro-carbonées, le sujet recevait une certaine quantité de glucose (200 grammes) chimiquement pur, dissous dans 200 cc. de thé chaud, additionné d'un peu de cognac. Contrairement aux résultats obtenus antérieurement par Worm-Mueller, MM. Kraus et Ludwig n'ont pas observé dans ce cas une quantité *dosable* de sucre dans l'urine; ce qui, d'après eux, s'expliquerait ou bien parce que les sujets de Worm-Mueller étaient à jeun, — ou bien par le fait que cet expérimentateur s'est servi de sucre impur. A l'appui de cette dernière interprétation ils font valoir que dans d'autres expériences ils ont vu l'ingestion de 100 grammes de glucose du commerce être suivie du passage dans l'urine de 1 gramme de glucose.

b. Glycosurie alimentaire dans quelques cas pathologiques.

MM. Kraus et Ludwig ont aussi expérimenté dans quelques cas pathologiques.

Dans trois cas de cirrhose atrophique l'ingestion de 100 à 200 grammes de glucose, pur ou non, a produit une glycosurie ayant duré quelques heures. Dans quatre autres, le résultat a été sensiblement nul.

Un malade présentant un grand kyste du pancréas et dont l'urine renfermait après les repas des traces de sucre, avait, quelques heures après l'ingestion de 150 grammes de glucose (à la fin d'un repas) 1gr,3 de sucre dans l'urine.

Une jeune fille atteinte de maladie de Basedow type, soumise à différentes reprises à l'ingestion de 100 à 200 grammes de glucose pur, a rendu des quantités très variables de sucre, une fois 25 grammes, c'est-à-dire le sixième de la quantité ingérée.

Une hystérique âgée de 36 ans, affectée de diabète insipide, après l'ingestion de 150 à 200 grammes de glucose pur excrétait de 3 à 5 grammes de sucre.

Dans tous les cas précédents, MM. Kraus et Ludwig admettent que la résorption du sucre était exagérée ou bien que les organes qui doivent assimiler le sucre présentaient un défaut d'énergie.

1. *Deutsches Archiv*, Bd XLVI, p. 269, et *Münch. med. Woch.*, 1891, p. 5.
2. *Wiener med. Wochenschrift*, 1891, nos 46 et 48.

Worm-Mueller a aussi étudié la limite d'assimilation du sucre chez des sujets atteints de diabète léger, c'est-à-dire ne rendant pas de sucre avec une alimentation azotée [1] :

Après l'ingestion de 50 grammes de glucose l'urine renferme près de 12 p. 100 de la quantité ingérée, tandis que l'urine d'un sujet sain n'en renferme pas 1 p. 100 dans les mêmes conditions.

Après l'ingestion de 50 grammes de pommes de terre, ainsi que l'avait vu Kulz, il passe très vite du sucre dans l'urine, ce qui n'a pas lieu chez le sujet sain.

Également après Külz, Worm-Mueller a constaté qu'après l'ingestion de lévulose, il ne passe chez le diabétique que du glucose, tandis que chez le sujet sain, ainsi qu'on l'a vu plus haut, c'est le sucre de cannes qui passe en nature.

L'auteur en conclut qu'il y a chez le diabétique une très grande énergie du ferment qui dédouble le sucre de cannes. Il en est de même avec le sucre de lait qui, au lieu de passer tel dans l'urine, comme chez le sujet sain, donne chez le diabétique lieu au passage de glucose.

II. — GLYCOSURIE DE LA PHLORIDZINE ET GLYCOSURIES TOXIQUES

a. — *Glycosurie phloridzique.*

M. v. Mering a trouvé que l'ingestion ou l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse de phloridzine amène une glycosurie[2]. D'après lui, le sucre formé proviendrait directement de l'albumine ou de la graisse, car il pense avoir opéré sur des chiens sans glycogène (étant à l'inanition depuis cinq jours[3]. L'augmentation de l'excrétion azotée peut atteindre 30, 50 et même 100 p. 100.

Tandis que dans le diabète, même grave, il n'y a guère dans l'urine, si le régime est exclusivement azoté, qu'un gramme de sucre par gramme d'urée, on observe dans le cas de diabète phloridzique 2 grammes ou 2 grammes et demi de sucre par gramme d'urée. Quant à la teneur du sang en sucre, elle n'est pas augmentée.

MM. Moritz et Prausnitz ont, après M. v. Mering, étudié avec soin le diabète phloridzique[4]; ils ont constaté qu'après l'ingestion de 1 gramme par kilogr. on ne trouve pas de traces sensibles de phloridzine dans les fèces. Elle est donc complètement absorbée. La température de l'animal n'est pas modifiée. La phlorétine, produit du dédoublement de la phloridzine, amène aussi la glycosurie. Il n'en est pas de même de l'acide phlorétique et de la phloroglucine.

1. *Pflueger's Archiv*, t. XXXVI.
2. Sur le diabète sucré (*Zeitschrift für klinische Medicin*, Bd XIV et XVI).
3. Dans des expériences ultérieures, il a prolongé davantage la période d'inanition (de 13 jusqu'à 21 jours).
4. *Zeitschrift für Biologie*, t. XXVII.

La glycosurie commence trois heures après l'ingestion de la phloridzine; elle augmente rapidement, atteint au bout de vingt heures son maximum et elle est terminée entre la trentième et la trente-sixième heure. La quantité absolue de sucre excrété dépend de la quantité de phloridzine et de la quantité d'aliments azotés ou hydrocarbonés ingérés.

Toutefois on ne retrouve dans l'urine qu'une petite partie de la quantité qui théoriquement aurait pu se produire.

L'alimentation azotée, *relativement*, détermine une glycosurie plus abondante que les aliments hydrocarbonés, vraisemblablement à cause de la résorption plus lente de ces derniers. La dénutrition azotée n'est pas grande quand l'alimentation carnée est abondante; dans l'état de jeûne elle est au contraire considérable.

Le travail précédent ne modifie d'ailleurs en rien d'essentiel l'exposé qu'avait déjà présenté M. v. Mering du diabète phloridzique. Mais MM. Külz et Wright[1] contestent l'assertion de M. v. Mering que les organes d'un animal à jeun depuis vingt jours ne renferment plus de glycogène.

MM. Germain Sée et Gley[2] ont recherché si d'autres glycosides que la phloridzine déterminent de la glycosurie. Ils ont expérimenté avec la fraxine, la quercitine, le salicine; ils n'ont obtenu que des résultats négatifs. En faisant absorber à un chien des produits du dédoublement de la phloridzine ou seulement la phlorétine aux mêmes doses que la phloridzine, il passe à peine dans l'urine 1 p. 100 de glucose. M. v. Mering avait déjà dit que le sucre excrété dans le diabète consécutif à la phloridzine ne peut provenir du glycoside lui-même.

Quant à la cause intime de la glycosurie phloridzique j'y reviendrai dans le 6e et dernier chapitre de cette *Revue*[3].

b. — Glycosuries toxiques.

Après Cl. Bernard, Winogradoff[4], Salkowski[5], Schiff, Doek[6], etc. avaient établi que la glycosurie ne manque pas chez les animaux curarisés. Mais Penzoldt et Fleischer ayant montré que chez des chiens nourris de viande et maintenus en apnée pendant l'intoxication curarique la glycosurie peut faire défaut[7], Zuntz avait admis que le curare n'amène la glycosurie que par le mécanisme de l'asphyxie, ou bien par suite d'une excitation des nerfs de la sensibilité, etc.[8]. Gaglio, au contraire, trouva régulièrement de la glycosurie après l'ingestion de doses de curare excessivement faibles et qui ne troublaient pas la

1. *Zeitschrift für Biologie*, t. XXVII, p. 181.
2. *Comptes rendus*, t. CVIII.
3. Voir Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 28 décembre 1891.
4. *Virchow's Archiv*, Bd XXVII.
5. *Centralblatt.*, 1865, p. 769.
6. *Pflueger's Archiv*, Bd LXXXVII.
7. *Virchow's Archiv*, Bd LXXXVII, p. 210.
8. *Pflueger's Archiv*, Bd XXIV, p. 97. (*Archiv für Anat und Physiol.*, 1884.)

motilité[1]. M. K. Sauer a repris cette question[2] et constaté que même de fortes doses de curare administrées par voie stomacale n'amènent pas de glycosurie *si l'état général de l'animal n'est pas affecté*. A un chien de moins de 5 kil. et demi il a administré plusieurs fois 0gr,2 de curare et à des lapins du poids moyen de 1 250 grammes, jusqu'à 0gr,25 sans amener de symptômes d'intoxication, c'est-à-dire une dose 70 fois plus forte que par la voie sous-cutanée; avec de plus fortes doses il survient de la paralysie mais pas de glycosurie si on installe aussitôt la respiration artificielle. Il en est de même pour l'administration par le rectum; seulement, par cette voie, de plus petites doses amènent l'intoxication.

La réplétion ou la vacuité de l'estomac est sans importance. Gaglio avait supposé que le foie retenait le curare; d'après Sauer il n'en est rien, car l'injection sous-cutanée de curare dans une veine mésaraïque est aussi toxique que l'injection dans la veine faciale; d'après Zuntz le curare perd une grande partie de son activité au contact du suc gastrique.

M. Langendorff, qui avait précédemment trouvé que le diabète strychnique ne se produisait chez les grenouilles que si le foie renfermait du glycogène et qui avait, de plus, noté une grande diminution de volume du foie chez les animaux strychnisés[3], a étudié dans une seconde publication le diabète curarique, chez la grenouille[4]. Il a constaté que le diabète ne s'accompagne pas d'une diminution du glycogène du foie et qu'il peut exister alors même qu'on a pratiqué l'extirpation de cet organe.

On sait que beaucoup de substances toxiques amènent de la glycosurie ou tout au moins de l'hyperglycémie; mais, malgré son intérêt, ce sujet n'a pas été beaucoup travaillé dans ces dernières années. Je rappellerai toutefois le mémoire que j'ai fait paraître dans ce Journal[5] et qui est relatif à l'influence des médicaments antipyrétiques sur la consommation du sucre et la teneur des organes en glycogène. Plus récemment, M. Nebelthau s'est aussi occupé de cette dernière question[6].

M. le Dr Cartier, dans une thèse récente, a cherché à donner une classification de glycosuries toxiques. La partie originale de son travail est relative à l'action du nitrate d'urane.

Chez les chiens, le nitrate d'urane, injecté sous la peau à la dose de 30 à 50 centigrammes, détermine, outre l'albuminurie, l'apparition précoce dans l'urine de quelques grammes de sucre par litre. Par la voie buccale, cet agent ne produit la glycosurie qu'au bout de trois jours.

1. *Moleschott's Untersuch.*, t. XIII, 1885.
2. *Pflueger's Archiv*, Bd. XLIX, p. 423.
3. *Archiv für Anatomie u. Physiologie*, Supplément-Band 1886.
4. *Ibid.*, 1887.
5. *Archives de méd. expér.*, janvier 1889.
6. *Zeitschrift für Biologie*, 1891.

III. — GLYCOSURIES NERVEUSES

MM. Arthaud et Butte ont fait connaître une nouvelle espèce de glycosurie nerveuse : en injectant de la poudre de lycopode dans le bout inférieur du pneumogastrique, ils produisent un état d'irritation de ce nerf qui a pour conséquence une glycosurie. Ils ont réalisé trois fois l'irritation du bout périphérique du vague droit (sur deux chiens et sur un lapin); la mort est arrivée chez un des chiens au bout de quatre mois, chez un lapin au bout d'un mois, le dernier chien vivait après deux mois et demi. Les symptômes ont été les suivants : légère tachycardie, polyurie avec un peu d'albuminurie et un peu d'azoturie, puis légères polydipsie et polyphagie; *quelquefois un peu de glycosurie* qui va en augmentant, sans que jamais la quantité de sucre dépasse 10 grammes par litre; à l'autopsie, lésions du myocarde, néphrite interstitielle[1].

Dans d'autres expériences, MM. Arthaud et Butte ont produit la névrite du bout *central* du pneumogastrique droit; ils n'ont pas observé de glycosurie à la suite de cette irritation, sans doute trop faible. On sait depuis Cl. Bernard que l'excitation électrique du bout central de ce nerf est suivie de glycosurie.

Je marque ici la place d'un fait sur lequel je reviendrai à la fin de cette *Revue* : à savoir, la production d'une hyperglycémie chez le chien soumis à l'électrisation du bout périphérique des nerfs du pancréas[2].

Nagel[3] a vu deux cas de glycosurie persistante succédant à une attaque apoplectique.

Le premier a trait à une femme de 60 ans qui, sans prodromes, fut prise d'hémiplégie gauche avec participation de l'hypoglosse et diminution de l'audition à gauche. On diagnostique une thrombose de l'artère vertébrale gauche. Deux jours plus tard apparurent la soif, la polyurie et la glycosurie, avec un peu d'albuminurie. Ces symptômes persistaient un an après.

Dans le 2e cas il s'agit d'un homme obèse de 59 ans, dont l'urine plusieurs fois examinée avait toujours paru exempte de sucre. Deux jours après une attaque apoplectique avec hémiplégie droite, on trouve 8 grammes de sucre par litre d'urine. Le diabète alla en progressant et le malade mourut un an et demi plus tard.

Siebert[4] a rapporté deux cas de glycosurie transitoire sous la dépendance d'une contusion probable de la moelle épinière, à la suite d'accident de chemin de fer.

1. *Archives de physiologie*, 1884.
2. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 23 novembre 1891.
3. *Dissert.* Berlin, 1887.
4. *Dissert.* Würzburg, 1889.

IV. — THÉORIES D'EBSTEIN, DE SEEGEN, ETC.

D'après le professeur Ebstein[1], le diabète n'est pas un symptôme de divers états foncièrement différents. C'est une maladie spéciale dont la cause presque toujours réside dans une disposition originelle, souvent héréditaire du protoplasma. Les deux grands éléments du diabète sont l'hyperglycémie et l'excès de désassimilation azotée. L'un et l'autre reconnaissent pour cause une formation trop peu abondante d'acide carbonique dans les tissus. En effet ce dernier a : 1° la propriété de restreindre l'activité des ferments diastasiques qui se trouvent dans les tissus et organes, et de régler leur action sur le glycogène répandu dans tout l'organisme; 2° il a également la propriété de faire passer la globuline de l'état liquide à l'état solide (duquel état l'oxygène la fait fait repasser à l'état liquide). L'auteur a cherché à donner par l'expérimentation un appui à ces diverses hypothèses : il a mélangé des extraits glycériques de glande sous-maxillaire, de pancréas, etc., avec des solutions de glycogène, et les a fait digérer en présence ou non d'une atmosphère d'acide carbonique, et il a trouvé, en effet, que ce dernier diminue la transformation du glycogène en sucre.

Telles sont les idées principales renfermées dans un ouvrage considérable et renfermant le détail de bon nombre d'expériences faites *in vitro* pour démontrer l'action toujours inhibitrice exercée, d'après lui, par l'acide carbonique sur le ferment saccharifiant. — On peut reprocher à l'auteur d'avoir exclusivement opéré dans une atmosphère d'acide carbonique à peu près pure. De telles conditions ne se rencontrent pas dans l'économie. S'il avait multiplié davantage ses expériences, il eût constaté qu'une *faible* proportion d'acide carbonique, comme tout acide faible, peut exalter au contraire le ferment saccharifiant[2].

Le professeur Cantani[3], qui admet aussi une diminution de la formation de l'acide carbonique dans l'organisme du diabétique, le considère comme l'effet et non comme la cause du diabète. Cette manière de voir paraît beaucoup plus rationnelle que la théorie d'Ebstein.

Il s'accorde toutefois avec ce dernier en ce qu'il croit avec lui que le diabète est une maladie *générale* de la nutrition et que les émotions, etc., ne jouent dans sa production qu'un rôle secondaire. C'est ce que démontre d'après lui sa statistique de 1 004 cas de diabète qu'il a observés depuis 1870, et qui comprennent 837 hommes et 167 femmes :

	P. 100.
Émotions antérieures à l'apparition du diabète.	37,65
Traumatisme — —	10,25
Disposition nerveuse héréditaire ou non.	14,45
Affections de l'appareil digestif	13,95

1. *Die Zuckerharnruhr.* Wiesbaden, 1887.
2. Voir Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 28 décembre 1891.
3. *Deutsche med. Woch.*, 1889, n°s 12 et 14.

Les travaux du professeur Seegen remontent, comme on sait, à un assez grand nombre d'années, et il y a longtemps qu'il a décrit deux formes distinctes de diabète : l'une légère, l'autre grave; néanmoins, ses idées n'ayant été complètement formulées que dans des publications assez récentes et notamment dans l'ouvrage qui a paru en France en 1890 [1], je crois devoir résumer la conception des deux formes de diabète.

Dans la première, la teneur en sucre du sang dépasse à peine le chiffre physiologique et peut même être inférieure au maximum trouvé chez l'homme sain. Si l'on donne des féculents au malade, la glycosurie augmente sans que la teneur du sang en sucre se modifie. M. Seegen croit que le sucre éliminé par l'urine dans cette forme provient du sucre alimentaire. Ce n'est pas là, dit-il, une simple vue de l'esprit, mais l'expression d'une notion d'expérience; car, dès qu'on supprime l'introduction des hydrates de carbone, la glycosurie s'arrête. Il y a deux alternatives possibles : ou bien le sucre alimentaire n'est pas retenu par le foie, ou bien le glycogène formé par eux est aussitôt transformé en sucre. Quoi qu'il en soit de ces deux possibilités, on doit considérer la forme légère du diabète comme résultant d'une incapacité de la cellule hépatique de se comporter, vis-à-vis du sucre alimentaire, comme à l'état normal. On pourrait désigner cette forme sous le nom d'*hépatogène*, en spécifiant qu'il s'agit d'une inhibition de l'activité fonctionnelle des cellules hépatiques.

Dans la seconde forme, il y a hyperglycémie. La glycosurie se produit sans qu'une trace d'hydrate de carbone soit introduite. C'est le sucre du foie normalement formé qui se trouve éliminé en plus ou moins grande quantité par l'urine, par suite d'un ralentissement de la destruction normale du sucre. La glycosurie indique que toute l'économie, ou une partie plus ou moins grande de ses éléments, a perdu la faculté de détruire le sucre du sang [2]. On voit que M. Seegen explique une de ses deux formes de diabète exactement comme le professeur Bouchard explique le diabète en général. Ma conception ne diffère pas foncièrement de celle de M. Seegen. Seulement, j'y ai ajouté, comme on le verra plus loin, la notion du ferment glycolytique. Ce n'est pas toute l'économie qui est responsable de la diminution de la destruction; c'est surtout l'insuffisance du ferment normal.

Plus récemment, M. le docteur Arnaud a donné une théorie nouvelle et originale du diabète [3]. Il considère les albuminoïdes comme des polycyanates d'ammoniaque composés dans lesquels un certain nombre d'équivalents d'hydrogène seraient remplacés par un même nombre d'équivalents de radicaux hydrocarbonés et gras. La glycosurie s'expliquerait par l'insuffisance du pouvoir d'absorption des albumi-

1. *La Glycogénie animale*. Paris, 1890. Masson.
2. *Ouvrage cit.*, p. 239-240.
3. *Comptes rendus*, 19 janvier 1891.

noïdes et particulièrement des albuminoïdes du sérum sanguin vis-à-vis des hydrocarbonés. Cette vue ingénieuse est purement hypothétique et ne paraît guère défendable.

V. — DIABÈTE PANCRÉATIQUE

Nous avons vu précédemment que pour Seegen il y a deux formes de diabète : l'un léger, l'autre grave. M. Lancereaux a beaucoup insisté sur cette dichotomie des diabètes; il désigne le premier sous le nom de *diabète gras* et le second sous celui de *diabète maigre*; d'après lui, cette deuxième forme est sous la dépendance d'une altération du pancréas [1].

Plus récemment, M. Lancereaux a modifié la classification des diabètes : il admet un diabète pancréatique, un diabète nerveux et un diabète constitutionnel.

M. L. Baumel, agrégé à la Faculté de Montpellier, a eu l'idée, en 1881-1882, étant alors chef de clinique, d'étendre à toutes les espèces de diabète la théorie pancréatique déjà proposée par plusieurs auteurs et notamment par M. Lancereaux, pour une espèce particulière de diabète. L'observation qui l'a poussé à cette généralisation est celle d'un homme atteint de *diabète gras* dont le pancréas examiné par M. Carrieu présentait une infiltration graisseuse des cellules avec légère sclérose conjonctive. Pour les cas de diabète où on ne trouve pas de lésions, même histologiques, du pancréas, M. Baumel suppose que le diabète pourrait être dû à la suspension de la sécrétion pancréatique par une influence circulatoire ou nerveuse; et, à l'appui de cette hypothèse, il rappelle que Bernstein a vu l'excitation du bout central du pneumogastrique arrêter l'excrétion du suc pancréatique. Quant au mode d'action de cette suspension de l'excrétion du suc pancréatique sur la production du diabète, M. Baumel est très explicite : « C'est l'absence (ou la diminution) du ferment diastasique (saccharifiant) pancréatique *dans le tube digestif*, et peut-être dans le foie, qui explique la transformation incomplète des matières amylacées donnant lieu à l'excès de glucose dans l'organisme (glycémie, glycosurie); le traitement à instituer consistera à favoriser la transformation des féculents en glucose dans le tube digestif; les préparations du pancréas permettront sans doute de remplir cette indication [2]. »

Il résulte donc de la manière la plus claire de la citation précédente que M. Baumel adopte l'ancienne théorie de Popper, d'après laquelle le diabète est dû à ce que les « matières amylacées sont incomplètement transformées à cause du défaut de suc pancréatique dans

1. Thèse de Lapierre, 1879, et Lancereaux, *Acad. de méd.*, 1888.
2. *Pancréas et Diabète. Montpellier médical*, nov. 1881, janv. et mai 1882.

l'intestin ». Aussi, en présence d'un texte aussi peu équivoque, comprend-on difficilement la réclamation, à la vérité courtoise et spirituelle, que l'auteur a cru pouvoir se permettre au sujet de la découverte du « ferment que, dit-il, il n'a pas appelé *glycolytique*, mais qu'il a simplement dénommé destructeur du glucose[1] ».

Si l'on cherche sur quel passage M. Baumel se fonde pour prétendre à la découverte d'un ferment « destructeur du glucose », voici ce qu'on trouve :

« N'est-ce pas à la différence et à la succession des milieux (tube intestinal et glande hépatique) ; n'est-ce pas à la présence des ferments aérobies dans l'un, des anaérobies dans l'autre, que l'on doit la transformation complète du glucose démontrée par le fait de la présence d'alcool, observée par M. G. Béchamp dans le foie d'animaux récemment abattus et encore chauds[2] ? »

J'avoue que je ne vois pas bien l'avantage pour M. Baumel d'avoir remis en lumière un passage où il confond les ferments figurés et non figurés et où l'idée d'un ferment destructeur de sucre est exprimée d'une manière aussi vague qu'inexacte, car le lecteur verra plus loin que le ferment glycolytique *n'a rien à voir avec le suc pancréatique* et avec les ferments figurés. Je crois donc M. Baumel mal inspiré en basant sa réclamation sur un tel texte. D'ailleurs, alors même, ce qui n'est pas, que M. Baumel en eût une conception juste du ferment destructeur du sucre, en quoi peut-il prétendre à sa découverte ? Autre chose est de *supposer* et de *démontrer*. En fait, avant nos travaux, personne n'avait eu même l'idée d'un ferment destructeur du sucre, issu du pancréas, et indépendant du suc pancréatique.

Dans une publication ultérieure[3], M. Baumel a reconnu que, dans un cas de diabète, la pancréatine n'avait pas produit l'effet qu'il en attendait; et, dans une leçon publiée en 1887, il ne fait connaître aucun fait nouveau[4].

MM. v. Mering et Minkowski[5] ont observé chez le chien, après l'extirpation du pancréas, une glycosurie commençant peu d'heures après l'opération et durant des semaines sans interruption jusqu'à la mort de l'animal. Outre la glycosurie, il existe chez lui de la polyurie, de la soif, de la polyphagie, de l'amaigrissement et de la faiblesse. Un chien à jeun depuis quarante-huit heures a rendu 60 grammes de glucose par litre et un autre, au régime exclusif de la viande, jusqu'à 80 grammes. Il y a en même temps une hyperglycémie et une disparition du gly-

1. *Un mot d'historique*, etc. *Gazette hebdomadaire*, 1891.
2. *Pancréas et Diabète*, p. 34 du tirage à part.
3. Cas de diabète traité par la pancréatine et le régime azoté. *Montpellier*, 1886.
4. Aperçu général sur la pathologie médicale des annexes de l'appareil digestif. Leçon d'ouverture, mars 1887.
5. *Archiv für exp. Pathologie*, Bd XXVI.

cogène des organes. Naturellement, vu la perte du pancréas, l'absorption des matières albuminoïdes et surtout de la graisse est fort défectueuse; l'urine renferme dans quelques cas de l'acétone, de l'acide diacétique et de l'acide oxybutyrique. Le sucre du sang peut s'élever à 3 p. 1000 et davantage; le glycogène des organes diminue; le foie devient graisseux et renferme en graisse 30 à 40 p. 100 de substance fraîche.

Si on fait ingérer à un chien, rendu diabétique par l'ablation du pancréas, une petite quantité de glucose chimiquement pur, l'urine renferme, dans les heures suivantes, juste cette quantité en plus de celle qui eût été excrétée si cette ingestion n'avait pas eu lieu.

Le diabète fait défaut si le pancréas n'a pas été extirpé en entier. Dans une publication ultérieure[1] M. Minkowski a insisté sur cette particularité et a montré que l'extirpation incomplète peut créer un état plus ou moins analogue à la forme légère du diabète chez l'homme. Dans cet état, l'animal peut ne pas excréter de sucre s'il est au régime carne et lacté, et avoir au contraire de la glycosurie s'il ingère des matières hydro-carbonées.

On savait depuis Cl. Bernard que le pancréas est indispensable pour l'absorption des graisses, mais M. Minkowski et son élève Abelmann y ont ajouté ceci : 1° que le chien privé de pancréas est encore en état d'absorber la graisse du lait et 2° que, si l'on donne à un chien privé de pancréas une certaine quantité d'huile, 25 à 50 grammes, la plus grande partie se retrouve dans les selles à l'*état d'acide libre* (et le reste à l'état de graisse neutre)[2].

On doit à M. le professeur de Dominicis (de Naples) des travaux intéressants[3] sur les résultats de l'extirpation du pancréas, entrepris avant la publication de MM. v. Mering et Minkowski. Dans ces expériences, bien que l'extirpation ait été totale, elle n'a été suivie de diabète que dans vingt et un cas sur trente-quatre; et cependant, dans plusieurs des sept cas où le diabète a manqué, la survie a été fort longue (deux, trois, et même huit mois). D'autre part, dans les autres cas, la glycosurie ne s'est pas montrée toujours dans les vingt-quatre heures, mais après deux, trois, cinq et dans un cas vingt-huit jours. Quoi qu'il en soit, d'après M. de Dominicis, les suites constantes de l'ablation du pancréas sont, au point de vue symptomatique, la polyphagie, la polydipsie, la polyurie, l'amaigrissement, la chute des poils, et au point de vue des lésions, la dégénération graisseuse des cellules hépatiques, avec atrophie et formation de vacuoles, la sclérose de la moelle, etc., toutes lésions qui non seulement existent quand l'animal ne présente pas de glycosurie, mais même sont plus accentuées.

L'injection de sang de la veine porte, d'un chien sain, en digestion

1. *Centralblatt f. kl. Med.*, 1890, n° 5.
2. *Berliner kl. Woch.*, 1890, n° 15.
3. Atti della R. Academia medico chirurgica de Napoli — Noch einmal ueber Diabetes pancreaticus. *Münchener med. Wochenschrift*, 1891, n°s 41 et 42.

de viande chez un chien rendu diabétique par l'extirpation du pancréas, non seulement ne diminue pas le sucre, dans l'urine du diabétique, mais peut même l'augmenter du double[1].

De même l'injection intra-veineuse, intra-péritonéale ou sous-cutanée d'une infusion de pancréas ne modifie pas la proportion du sucre de l'urine d'un chien rendu diabétique[2].

Voici encore quelques conclusions du travail de M. de Dominicis :

1° Un traumatisme grave peut suspendre pendant quelques jours la glycosurie chez un chien diabétique[3]; une infusion intra-veineuse de bicarbonate de soude pourrait produire le même résultat;

2° L'administration d'iodoforme ou de saccharine qui augmente la quantité d'urine du double et quelquefois du quadruple ne modifie pas la proportion centésimale du sucre dans l'urine;

3° Une alimentation exclusive par la viande ou par les peptones et même un jeûne de sept jours n'amènent qu'une diminution et non une disparition du sucre urinaire;

4° Le foie de quelques animaux présentant la forme la plus grave du diabète peut encore présenter la réaction du glycogène (au moyen de l'iode);

5° De petits traumatismes du duodénum ou du pancréas peuvent produire une glycosurie temporaine[4].

Renzi et Reale[5] disent n'avoir obtenu chez les chiens privés de pancréas le diabète que dans 75 p. 100 des cas; dans les 25 autres ils ont seulement observé une diminution de la limite d'assimilation du sucre (de canne). De plus, ils ont toujours observé la glycosurie à la suite de la résection du duodénum[6]; par l'extirpation des glandes salivaires (parotide ou sous-maxillaire) ils ont obtenu soit la glycosurie soit la diminution de la limite d'assimilation du sucre. A la forme de diabète dit pancréatique ils veulent donc ajouter la forme duodénale et la forme salivaire.

1. Ce résultat n'est pas extraordinaire; je l'ai pu également constater, quoique moins accentué. Il tient à ce que le sang de la veine renferme, non seulement le ferment glycolytique, mais le ferment saccharifiant, dont l'action, dans les conditions où M. de Dominicis le recueille, a été prédominante.

2. Je suis, à cet égard, de l'avis de M. de Dominicis, attendu que l'*infusion* d'un pancréas ne renferme pas ordinairement de ferment glycolytique en proportion notable. Aussi n'ai-je jamais prétendu qu'une injection d'une infusion de pancréas pût modifier un diabète.

3. Je n'ai pas vérifié cette assertion. Si elle est exacte, on expliquerait ainsi la disparition de la glycosurie qu'aurait observée M. Gaglio après la ligature du canal thoracique de chiens rendus diabétiques.

4. Si ce fait est exact, il s'expliquerait aisément par le fait que l'excitation des nerfs du pancréas peut produire de la glycosurie. Lépine et Barral *Comptes rendus*, nov. 1891.

5. Congrès de Berlin. *Wiener med. Woch.*, 1891, n° 33.

6. Les auteurs ne disent pas combien de fois ils ont réalisé cette vivisection. J'ai fait plusieurs fois la résection du duodénum en même temps que l'ablation du pancréas; tous mes chiens ainsi opérés sont morts.

Les importants travaux de M. Hédon sur le diabète pancréatique sont trop connus de nos lecteurs pour que nous ayons à en donner l'analyse[1]. Discutant la dénutrition que présentent les animaux privés de pancréas, M. Hédon paraît enclin à admettre qu'on pourrait rattacher l'azoturie à un défaut du pancréas envisagé « en tant que glande vasculaire sanguine, ainsi que cela doit être accepté pour la glycosurie. A l'appui de cette idée il rapporte une expérience (Exp. IV) dans laquelle, à la suite d'une injection de paraffine dans le canal de Wirsung (suivie d'une glycosurie temporaire) il se développa un état d'amaigrissement excessif malgré une forte polyphagie et une résorption qui parut assez complète des matières albuminoïdes (95 p. 100); soumis au jeûne, cet animal, tout en excrétant beaucoup moins d'azote, en excrétait toutefois davantage qu'un chien normal à l'inanition. L'urine était riche en sels et contenait particulièrement des phosphates en grande quantité. Dans une autre expérience M. Hédon a aussi noté une désassimilation azotée exagérée chez un chien, également soumis au jeûne, peu de jours après l'injection de paraffine dans le canal de Wirsung (Exp. V)[2].

Tels sont les faits observés, et j'ajoute parfaitement observés par M. Hédon. Quant à la conclusion générale de ses recherches, à savoir « que la glycosurie ne serait pas le phénomène capital après l'ablation du pancréas et qu'il y a un trouble général de la nutrition », je la crois parfaitement juste; seulement, ce trouble de la nutrition me paraît moins obscur qu'il ne semble l'être à M. Hédon; et, sans prétendre que nous soyons dès à présent en état de percer tout le mystère des actes nutritifs, je pense que la non-consommation des hydrocarbonés rend déja compte de la plupart au moins des phénomènes.

M. Defresne[3] a vu que la pancréatine ingérée à des lapins à la dose de 0gr,2 par kilogramme amène dans le tiers des cas la mort, et parfois un peu de glycosurie. Chez 6 animaux il a trouvé une grande augmentation du sucre du sang (presque plus de 5 fois la proportion normale!). Le foie, cinq heures après la mort, ne renfermait que le quart du sucre qu'il contient normalement. Le parenchyme de la rate, de la parotide et du pancréas présentait un accroissement du pouvoir diastasique. — J'ai répété cette expérience chez le chien et je dois dire que je n'ai pas réussi à produire chez cet animal la glycosurie ni même une glycémie

1. Voir *Archives de méd. expér.*, janvier, mai et juillet 1891. — Dans les *Archives de physiologie*, octobre 1891, il a insisté de nouveau sur les effets de l'extirpation du pancréas au point de vue de la nutrition, et rapporte une nouvelle expérience dans laquelle on voit la glycosurie, quasi nulle lorsque l'animal était soumis au régime azoté, se montrer très intense sous l'influence de l'ingestion de féculents.

2. Quelque intéressantes que soient ces expériences, elles ne sont peut-être pas tout à fait probantes, car il me paraît incontestable qu'un chien, dont le suc pancréatique ne s'écoule pas dans l'intestin, absorbe moins d'aliments hydrocarbonés qu'un chien sain; d'où, pour lui, la nécessité de consommer davantage d'albuminoïdes.

3. *Gazette des hôpitaux*, 1890, n° 57.

aussi accentuée que celle qu'a observée M. Defresne. Quoi qu'il en soit, les résultats obtenus par M. Defresne sont fort intéressants et s'expliquent parfaitement en admettant que l'abondance du ferment saccharifiant dans le sang exagère aux dépens du glycogène la formation du sucre.

VI. — EXISTENCE D'UN FERMENT GLYCOLYTIQUE NORMAL ET SA DIMINUTION DANS LA PLUPART DES ESPÈCES DE DIABÈTE

Mes propres travaux ont été commencés dans l'automne de 1889 Je n'ai pas tardé à les poursuivre avec la collaboration si précieuse pour moi de M. Barral, qui a la responsabilité de tous les dosages, de même que je prends celle de la partie physiologique et médicale de nos publications. Je suis parti des *faits* suivants : 1° le pancréas normal, broyé avec de l'eau alcalinisée, *peut* détruire une petite quantité de sucre [1]; 2° le sang d'un chien privé de pancréas *in vitro* perd *moins* de sucre que le sang d'un animal sain [2]; j'en ai conclu que le pancréas cède au sang un ferment qui contribue puissamment à la glycolyse et que l'on peut pour ce motif nommer *ferment glycolytique*.

En même temps j'ai signalé que si on ajoute au sang d'un chien diabétique de l'empois d'amidon, il y a moins de sucre produit qu'avec du sang normal [3].

Quelque temps après j'ai montré que, si l'on injecte dans les veines d'un chien rendu diabétique par ablation du pancréas une certaine quantité de chyle d'un chien normal, on peut voir cesser momentanément le diabète. Ultérieurement, en collaboration avec M. Barral [4], j'ai trouvé que

1. Cette destruction est excessivement faible et paraît tenir au sang renfermé dans les glandes, plutôt qu'à la glande elle-même (Lépine et Barral). On comprend parfaitement d'ailleurs la possibilité que le ferment passe dans le sang aussitôt après sa formation.
2. *Lyon médical*, 1889, décembre, p. 619, et 1890, p. 83.
3. *Ibid.*, p. 86.
4. *Comptes rendus*, 8 avril 1890. Cette expérience, ainsi que l'infusion de sang d'un chien sain à un chien diabétique, ne réussit pas toujours, par la raison que le chyle ainsi que le sang renferment parfois en grande quantité le ferment saccharifiant, d'où la possibilité de la formation d'une grande quantité de sucre capable d'annihiler l'action glycolytique. — Le professeur Gaglio a prétendu que la ligature du canal thoracique empêche les chiens privés de pancréas de devenir diabétiques, et il a *supposé* « que le diabète consécutif à l'ablation du pancréas ne tient pas au défaut dans le sang d'un ferment glycolytique, mais à l'accumulation d'une substance saccharifiante pénétrant dans le sang à travers les lymphatiques de l'intestin ». Je ne me suis pas, en présence de cette singulière théorie, contenté d'objecter qu'elle est en opposition flagrante avec le *fait* de la diminution du ferment saccharifiant dans le sang du chien privé de pancréas, fait parfaitement établi par M. Barral et moi; j'ai répété les expériences de M. Gaglio, et j'ai pu me convaincre que, contrairement à son assertion, la ligature du canal thoracique ne diminue en rien le diabète du

la glycolyse *in vitro* est plus intense dans le sang de la veine porte[1] que dans tout autre sang.

La nature du ferment glycolytique nous a conduits, M. Barral et moi, à perfectionner la méthode de dosage du sucre du sang. Pendant une chauffe un peu lente il peut se détruire, sous l'action du ferment, environ 5 p. 100 de sucre; en conséquence nous avons recommandé de faire tomber le sang dans le sulfate de soude à plus de 80° C.[2].

Le ferment glycolytique, après avoir subi une exaltation de son activité à peu près parallèle à l'élévation de la température, la perd complètement à 54° C., de telle sorte que le sang porté brusquement à cette température, et à l'abri des germes de l'air, conserve indéfiniment son sucre. Bien plus, avec certains sangs, à cette température on observe une augmentation de sucre par suite de la transformation du glycogène existant éventuellement dans le sang, sous l'influence du ferment saccharifiant dont la présence dans ce liquide est, comme on sait, normale. Nous avons tiré de ce fait une méthode extrêmement exacte et rapide de dosage du glycogène du sang[3]. Nous faisons tomber le sang dans un ballon immergé à 58° C., afin d'être tout à fait à l'abri de la glycolyse. Nous avons constaté qu'à cette température, au bout d'une heure, la transformation totale du glycogène du sang en sucre est toujours effectuée.

Au début de nos recherches nous estimions le pouvoir glycolytique du sang en dosant le sucre du sang tombant dans le sulfate de soude, en dosant ensuite le sucre du sang maintenu une heure à la température de 39° C.[4] et en faisant la différence; mais la présence éventuelle du glycogène dans le sang oblige à faire une opération de plus. En effet, il est clair que si le sang maintenu une heure à 39° C. renferme du glycogène, ce dernier se transformera en sucre et se détruira sans que nous ayons pu avoir connaissance de ce double processus. Aussi, pour apprécier d'une manière complète le pouvoir glycolytique du sang *in vitro* à 39° C., il faut, à la perte constatée à cette dernière température, ajouter la quantité de sucre qui s'est produite *in vitro* à 58° C.[5].

Si au moyen d'un appareil suffisamment puissant on centrifuge à basse température le sang défibriné d'un chien bien portant, on observe en une demi-heure environ la séparation de la plus grande partie du sérum; et, après décantation, on obtient du sérum parfaitement frais.

chien ou l'aptitude qu'il a à devenir diabétique. Voir, pour la relation de mes expériences, *Annales de médecine*, 1891, novembre.

1. *Lyon méd.*, nov. 1890, p. 325. — M. Gley, *Comptes rendus*, 6 avril 1891, dit avoir observé le diabète après la ligature des veines pancréatiques.
2. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 23 juin 1890.
3. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 22 juin 1891.
4. Cette température est loin d'être la température *optima* pour la glycolyse nous l'avons choisie parce qu'elle est à peu près la température normale du chien.
5. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 22 juin 1891.

Ce sérum, qui est notablement plus riche en sucre que le sang total, ainsi qu'on le sait depuis les travaux de M. Ludwig et de ses élèves, ne possède pas trace de ferment glycolytique. Ce dernier se trouve dans la partie globulaire et, plus exactement dans la partie riche en globules blancs. Pour l'en extraire on ajoute aux globules une certaine quantité d'eau salée froide et, après une nouvelle centrifugation, on décante. Le liquide, mélange de sérum et d'eau, ne renfermant que peu de ferment glycolytique, on ajoute de nouveau de l'eau salée et on centrifuge une troisième fois. Le liquide ne renferme que fort peu d'albumine et à peine des traces de sucre ; si on y ajoute du glucose pur, on trouve que ce liquide a un pouvoir glycolytique assez énergique. Cette expérience montre que le lavage des globules (et particulièrement des globules blancs) leur enlève le ferment glycolytique; on ne peut donc considérer ce dernier comme une propriété vitale de l'albumine du sang[1], bien que, il faut l'avouer, par son extrême altérabilité, ce ferment diffère beaucoup des ferments diastasiques jusqu'ici connus.

Dans l'acte de la défibrination, un certain nombre de globules blancs restent inclus dans la fibrine, ainsi que je m'en suis directement assuré par l'examen microscopique; aussi, si l'on veut dans un dosage ne pas perdre de ferment glycolytique, faut-il employer du sang *non défibriné*[2].

Au lieu d'opérer simplement *in vitro*, on peut étudier la glycolyse sur le vivant. Le moyen le plus simple, en apparence, consiste à doser exactement le sucre simultanément dans une artère et dans une veine; mais cette double opération est tellement délicate qu'elle entraîne facilement de sérieuses erreurs. Aussi avons-nous préféré faire circuler du sang défibriné, dont la teneur en sucre est parfaitement déterminée dans le rein[3], ou mieux dans le membre inférieur[4], préalablement isolés, d'un chien, et de doser de nouveau le sucre après une heure. Comme pendant ce temps le sang circule plusieurs fois dans l'organe (ou le membre), sa teneur en sucre diminue corrélativement au nombre de passages et la différence entre les deux dosages est bien nette. Nous avons employé, pour cette circulation, l'appareil de Jacobj, appareil beaucoup plus parfait que ceux employés jusqu'ici par le professeur Ludwig et ses élèves, le professeur Mosso, le professeur Heger, etc. Le sang qui pénètre dans l'organe est parfaitement rouge, grâce à l'oxygénation à laquelle il est soumis dans l'appareil; il en sort noir, comme sur le vivant; il est aussi normal que peut être un sang défibriné et privé de l'incessante rénovation que lui procurent les organes hématopoiétiques. L'étude de la glycolyse, dans de telles conditions, est extrêmement instructive.

1. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 23 février 1891.
2. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 25 mai 1891.
3. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 23 juin 1890.
4. *Ibid.*, 20 juillet 1891.

Cette étude permet, en tous cas, d'établir que la glycolyse n'est pas un phénomène cadavérique, ainsi que l'a supposé M. Arthus, d'après quelques expériences où il avait cru saisir une corrélation entre le début de la glycolyse et celui de la coagulation, ou mieux entre *le défaut de glycolyse* et le *défaut de coagulation* du sang de cheval, maintenu dans un vaisseau entre deux ligatures. L'exactitude de ce dernier fait me paraît indéniable; mais il prouve seulement que, dans les gros vaisseaux, le ferment glycolytique n'abandonne pas les globules blancs (agents de la coagulation) tant qu'ils sont intacts. On sait d'ailleurs, depuis les mémorables travaux de M. Chauveau, contemporains de ceux de Cl. Bernard, que la glycolyse n'a pas lieu dans les gros vaisseaux mais seulement dans les tissus. Reste à savoir comment le ferment glycolytique est porté à ces derniers. Est-ce par la diapédèse normale des globules blancs?

Les doutes qu'a élevés M. Arthus, contre la réalité de l'existence du ferment glycolytique à l'état de vie du sang et des tissus, ne sont donc nullement justifiés et je ne pense pas qu'ils soient actuellement maintenus par leur auteur.

Le travail de M. Arthus renferme d'ailleurs autre chose qu'une critique négative : il a varié les expériences et a parfaitement étudié les principaux phénomènes de la glycolyse *in vitro*[1].

Pour revenir à nos travaux, ils ne se sont pas bornés à l'étude de la glycolyse normale; nous les avons étendus à l'étude des variations de la glycolyse dans diverses conditions.

J'ai déjà dit que le sang d'un chien, privé de pancréas, renferme moins de ferment que celui d'un chien sain; il en est de même si l'animal est soumis à l'électrisation des nerfs du pancréas[2], sans doute parce que la résorption du ferment est moins active dans ces conditions; au contraire, le ferment est plus abondant dans le sang après la ligature du canal de Wirsung; la résorption étant dans ce cas augmentée, probablement parce que le suc pancréatique, qui s'accumule dans les canaux excréteurs, exerce une compression sur les cellules pancréatiques[3].

Il est également plus abondant après la section des nerfs pancréatiques, sans doute parce que la circulation est alors plus active dans le

1. *Archives de physiologie*, 1891.
2. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 23 nov. 1891.
3. On comprend mal le mécanisme intime qui a pour conséquence l'augmentation, dans ce cas, du ferment glycolytique. On ne peut se contenter de dire que la compression des cellules favorise l'évacuation du ferment dans les vaisseaux sanguins, car le ferment glycolytique n'existe pas tel quel dans les cellules du pancréas. Ce qui le prouve, c'est que cet organe recueilli tout à fait frais, et alcalinisé immédiatement, n'a pas un pouvoir glycolytique supérieur à celui du sang de la veine porte (Lépine et Barral). *Il se forme dans le pancréas, mais il ne s'y accumule pas.* Peut-on dire que la compression des cellules sollicite leur activité et qu'elles sécrètent sous cette influence une plus grande quantité de ferment?

pancréas. Il est plus abondant après une *légère* saignée, peut-être parce qu'il se fait alors une résorption des globules blancs de la lymphe; il diminue au contraire beaucoup après d'abondantes hémorrhagies, etc[1].

Nous avons trouvé le ferment glycolytique diminué dans le sang des malades diabétiques, au nombre de sept, que nous avons examinés à cet égard[2].

Parallèlement à l'étude des variations du ferment glycolytique, nous avons, M. Barral et moi, poursuivi celle des variations du ferment diastasique saccharifiant dont l'existence dans le sang et dans l'urine est depuis longtemps connue. Nous avons montré que le ferment qui provient, comme on sait, du pancréas et des glandes salivaires[3] est en quantité exagérée dans le sang après la section des nerfs pancréatiques. Il est très augmenté après l'injection de phloridzine, et comme alors le ferment glycolytique n'est pas diminué dans le sang, la glycosurie phloridzique paraît tenir non à la diminution de la glycolyse, mais à l'exagération de la production du sucre. Au contraire, chez les malades diabétiques, il nous a paru que le ferment saccharifiant était diminué[4].

Quant à la localisation du ferment saccharifiant dans le sang, nous avons établi qu'il est tout entier dans le sérum[5]. On sait par nos expériences antérieures que le ferment glycolytique est au contraire inclus dans les globules blancs.

1. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 23 novembre 1891.
2. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, mars 1891.
3. Von Grützner, *Deutsche med. Woch.*, 1891, nº 1.
4. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 28 décembre 1891.
5. *Id.*, *ibid.*

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Ueber die physiologische Grundlage der Tuberkulinwirkung. Eine Theorie der Wirkungsweise bacillärer Stoffwechselproducte (*Base physiologique du mode d'action de la tuberculine. Théorie de l'action des produits de nutrition des bacilles*), par le professeur **O. Hertwig**. Iéna, Gustave Fischer, 1891.

Le professeur Hertwig, peu satisfait de l'explication donnée par Koch du mode d'action de sa lymphe, la cherche de préférence dans le fait signalé par Stahl, Pfeffer, etc., à savoir que certaines substances chimiques, solubles dans l'eau, exercent sur les cellules végétales ou animales libres dans ce liquide une action tantôt attractive, tantôt répulsive, qu'on désigne sous le nom de chimiotaxie. Or plusieurs auteurs ont trouvé que les produits de nutrition de micro-organismes, pathogènes ou non, exercent une forte attraction sur les leucocytes. Ainsi les produits du staphylocoque pyogène attirent d'une manière toute particulière les leucocytes; mais il faut pour cela que les substances pyogènes accumulées en un certain point ne diffusent que lentement. Ainsi s'explique le fait que l'injection sous-cutanée de produits de bacilles pyogènes *filtrés* ne soit pas suivie de suppuration et que la même culture renfermant des *microbes morts* le produise. C'est que dans le premier cas les produits filtrés diffusent très vite, tandis que, dans le second, leur résorption est beaucoup moins rapide. C'est ainsi qu'on peut comprendre que l'extrait glycérique d'une culture de bacilles de Koch morts n'ait pas la même action que cette dernière, mais pour expliquer l'action *élective* de la tuberculose, il faut pénétrer plus avant dans l'étude de la chimiotaxie. Or : 1° les substances chimiques ci-dessus visées agissent sur les cellules différemment selon leur degré de concentration : la solution au vingtième et la solution au cent millième d'une même substance peuvent être, la première *attractive*, la seconde *répulsive;* 2° le degré de concentration nécessaire pour qu'une substance chimique agisse, change si les cellules sont déjà exposées à la même substance à un certain degré de concentration.

Le poison tuberculeux n'est pas *attractif* comme le poison pyogène; il se pourrait même qu'à un certain degré de concentration il fût *répulsif;* mais, en vertu de la proposition précédente (2), il se pourrait qu'après l'introduction de tuberculine dans les vaisseaux, le poison tuberculeux qui se trouve au niveau des lésions devient attractif.

L'auteur pense aussi pouvoir expliquer, par l'action répulsive du produit de nutrition de certaines bacilles, le fait qu'ils résistent à la phagocytose, bien que les globules blancs aient conservé leur aptitude à absorber des particules diverses (carmin, etc.). Il croit inutile d'admettre, avec le professeur Bouchard, l'intervention de trois espèces de produits sécrétés : 1° ceux qui provoquent la diapédèse; 2° ceux qui l'empêchent; 3° les produits vaccinants. On a vu plus haut que la même substance suivant un degré de concentration est attractive ou répulsive et il ne croit pas davantage à une substance vaccinante particulière, car il explique l'effet vaccinant par une *action secondaire*, la substance pendant son séjour dans le sang ayant *impressionné* les leucocytes de manière à les rendre *plus sensibles* à son égard. En résumé, il pense que la chimiotaxie est capable d'expliquer la plupart des phénomènes des maladies infectieuses et l'immunité.

R. L.

Un nouveau cas de paralysie glosso-labiée cérébrale pseudo-bulbaire, par E. Becker. (*Virchow's Archiv*, Bd 124.)

Deux mois après la publication de la *Revue* que j'ai récemment publiée dans ce journal[1], a paru une importante observation rédigée par le Dr E. Becker, de la clinique du professeur Ebstein[2].

Femme née en 1839, a eu dès 1885 quelques légers symptômes d'excitation motrice dans le côté gauche et quelques troubles de la parole; en 1886, un peu de paralysie de la jambe gauche qui était froide et amaigrie. Puis, difficulté à manger, surtout les aliments solides, et aussi à boire; les lèvres ne pouvaient se rapprocher, et les liquides refluaient par le nez. En octobre 1886, elle ne peut plus se faire comprendre; il y a une faiblesse croissante du membre supérieur gauche et de la difficulté de la déglutition.

En 1887, flux salivaire, impossibilité de tirer la langue hors de la bouche.

A son entrée à la clinique, en novembre 1887, on constate l'état suivant:

Maigreur générale; la bouche est entr'ouverte, la lèvre inférieure pendante, son bord supérieur correspondant au bord supérieur des gencives, lèvres minces, sans mouvements fibrillaires; une excitation énergique (piqûre d'épingle, faradisation) amène l'occlusion de la bouche (par action réflexe).

Les yeux sont demi-clos; par leur bord inférieur, les paupières atteignent la pupille et ne peuvent guère s'élever sous l'influence de la volonté. L'occlusion des yeux est impossible volontairement, mais elle

1. Voir *Archives de méd. expér.*, 1891, n° 2, p. 284.

a lieu par action réflexe lors de l'attouchement du globe avec le doigt. Pendant le sommeil les deux yeux sont clos; pupilles larges, réagissant bien à la lumière (la gauche plus lentement).

Pas d'atrophie des muscles de la face; mouvements involontaires rares; mouvements expressifs, d'ailleurs faibles, lorsque la malade est très émue; irritabilité électrique normale.

Langue *immobile* sur le plancher de la bouche, petite, sans mouvements fibrillaires; sensibilité intacte.

La malade n'est pas *aphone*; elle émet des sons *inarticulés* mais sans pouvoir modifier leur hauteur; toutefois, pendant le rire, les sons sont un peu différents; — flux salivaire quand la malade est assise; il fait défaut dans le décubitus horizontal qu'elle prend volontiers pour aider à la déglutition des aliments, *d'ailleurs fort incomplète.*

La toux est faible; les sens sont normaux.

Contraction du membre supérieur gauche, paralysie du membre inférieur correspondant; paresse du membre inférieur droit, tremblement généralisé, exaltation des réflexes; irritabilité électrique diminuée sans réaction de dégénérescence.

En décembre 1888 le membre supérieur droit est également atteint de contracture; en juin 1889, pneumonie.

Autopsie. — L'aspect extérieur du cerveau est normal, mais à la coupe on trouve de nombreux îlots de ramollissement et de sclérose, le principal foyer de ramollissement se trouve dans l'hémisphère droit sur la circonvolution frontale; l'examen microscopique à l'état frais y montre de nombreux corps granuleux. — Après durcissement on constate à l'examen de la moelle allongée une disparition presque complète des tubes nerveux dans les deux pyramides et l'intégrité parfaite des noyaux du plancher du quatrième ventricule; conservation des cellules des circonvolutions centrales.

Dans les réflexions dont il fait suivre cette observation, M. Becker insiste : 1° sur l'intégrité de l'intelligence chez sa malade, tandis que dans la plupart des observations de paralysie pseudo-bulbaire il y a quelques troubles intellectuels signalés; 2° sur l'absence d'atrophie et l'intégrité de l'irritabilité électrique des muscles de la face; 3° sur l'extension de la paralysie du facial, ce qui permettait jusqu'à un certain point de localiser la lésion. En effet, l'hypothèse d'une lésion bulbaire étant écartée, vu l'intégrité des réflexes, on ne pouvait pas davantage supposer une lésion corticale qui, vu l'extension de la paralysie, eût dû être fort large, ce qui était incompatible avec l'intégrité de l'intelligence. On était ainsi amené à supposer une lésion cérébrale non corticale; l'autopsie a justifié cette supposition; 4° sur le fait, déjà signalé dans plusieurs observations de paralysie pseudo-bulbaire et qui paraît, au premier abord, paradoxal, que les muscles du visage ne pouvaient se contracter sous l'influence de la volonté et que sous l'influence d'une émotion il se produisait cependant des *mouvements expressifs.*

La cause des ramollissements multiples est obscure; car l'auteur n'a pas trouvé de lésions athéromateuses. Ajoutons en terminant qu'il n'est pas fondé à considérer son observation comme le troisième cas *de paralysie glosso-labiée cérébrale pure*. On peut s'en convaincre en jetant les yeux sur la *Revue* parue dans ce journal en février de cette année.

M. le professeur Senator, à propos d'un beau cas de paralysie bulbaire sous la dépendance d'une hémorrhagie dans la moelle allongée, qu'il vient de publier[1], esquisse le diagnostic différentiel de la paralysie bulbaire et de la paralysie pseudo-bulbaire. Il insiste naturellement sur la valeur des troubles psychiques et de l'aphasie, mais je m'étonne qu'il dise que les paralysies des cordes vocales *n'ont pas encore été observées dans la paralysie pseudo-bulbaire*[2]. Cette assertion me paraît une erreur[3]. M. Senator ajoute : « Il faut aussi tenir compte du trismus, qui d'après Joffroy est caractéristique d'une paralysie bulbaire et surtout la paralysie bilatérale de la mâchoire inférieure. »

M. Senator ne fait suivre cette phrase d'aucune réserve. J'en suis quelque peu surpris, car lui-même a autrefois publié l'observation d'un malade atteint de trismus dans un cas d'abcès du lobe frontal gauche[4]. J'ai, dans un travail spécial[5], réuni un certain nombre de faits tendant à prouver que le trismus peut résulter d'une excitation des centres cérébraux et j'ai rapporté une observation inédite qui m'a paru très probante[6].

Quant à la paralysie de la mâchoire d'origine cérébrale, M. Hirt en a publié un cas chez une femme de 65 ans. Il existait une lésion *unilatérale* du volume d'une noisette au tiers inférieur de la frontale ascendante, ayant atteint le pied des circonvolutions frontales correspondantes[7].

R. L.

1. *Charite Annalen*, Bd XVI.
2. Page 10 du tirage à part.
3. Voir *Arch. de méd. expér.*, 1891, p. 286 et suivantes.
4. *Berliner kl. Woch.*, 1879, nº 4.
5. Trismus d'origine cérébrale, *Revue de médecine*, 1882, p. 849.
6. Discutant la cause de la rareté du trismus *cérébral*, alors que les spasmes de la face sont si communs dans les lésions corticales, j'ai émis l'hypothèse qu'elle pourrait s'expliquer par le *peu d'excitabilité des centres masticateurs cérébraux* sur lequel ont insisté les expérimentateurs en disant qu'il faut des courants électriques *intenses* pour provoquer des mouvements des mâchoires, ce qui, *a priori*, n'a rien d'extraordinaire, la mastication, comme la marche, étant un acte incomparablement moins psychique que la parole.
7. *Berl. kl. Woch.*, 1887, p. 489.

Leçons cliniques sur l'hystérie et l'hypnotisme faites à l'hôpital Saint-André de Bordeaux par A. Pitres.

Les leçons que publie M. Pitres ne forment pas, nous dit l'auteur, un traité complet de l'hystérie et de l'hypnotisme, mais une série d'études épisodiques, groupées, après coup, selon les rapports logiques de leurs sujets. Cependant il suffit de parcourir la table des matières pour voir que sous une autre forme que celle d'un traité dogmatique tous les chapitres importants de l'hystérie ont été abordés.

M. Charcot, à qui M. Pitres a dédié son ouvrage, a écrit une préface d'où ne croyons mieux faire que de détacher les lignes suivantes : « Je tiens à relever que vos études ont touché à tous les grands problèmes que soulève l'histoire de l'hystérie et de l'hypnotisme. Si elles ne les résolvent pas tous, elles ont du moins le mérite d'en exposer les termes avec netteté et de fournir des documents précis qui pourront, quand les temps seront venus, contribuer à leur solution ; en particulier, vos leçons sur les *anesthésies*, les *tremblements hystériques*, les *spasmes rythmiques*, les *zones spasmogènes* et *hypnogènes*, les *suggestions hypnotiques*, les *attaques de contracture*, les *attaques de délire*, les *délires hystéro-hypnotiques provoqués*, etc. ; toutes ces leçons, dis-je, représentent autant de monographies toujours excellentes et le plus souvent parfaitement originales ; elles sont dignes, au premier chef, de provoquer les méditations des hommes de science. » Tous ceux qui liront les leçons de M. Pitres s'associeront sans réserve à ces éloges.

A. J.

Le Gérant : G. Masson.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 28224.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LES POISONS DU CHOLÉRA

Par M. N. GAMALEIA

I. — LES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES POISONS MICROBIENS

La chimie biologique s'empare successivement de toutes les grandes questions de la bactériologie. La pathogénie des maladies infectieuses se trouve déjà réduite à l'action toxique des produits microbiens. La résistance des animaux aux microbes, l'immunité et la guérison sont en train de trouver leur explication — géniale par sa simplicité — dans la destruction des poisons bactériens par les humeurs animales.

Ces poisons, produits par les microbes, se placent ainsi au centre des études bactériologiques. Et ce rôle, qu'ils sont appelés à jouer, rend d'autant plus importante la question sur leurs propriétés et leur nature chimique. Pourtant, sur cette nature chimique, il faut l'avouer, les idées des bactériologues restent encore un peu confuses. Ces idées, et les recherches chimiques et toxicologiques qu'elles ont provoquées, ont parcouru déjà trois étapes différentes. D'abord, à la naissance de la bactériologie, on assimilait volontiers l'infection à une putréfaction pendant la vie. On supposait que les microbes pathogènes sont nuisibles par leur décomposition énergique des humeurs animales, et surtout à cause des produits toxiques

Depuis, des travaux très importants ont été publiés sur les poisons des corps bacillaires. Koch, comme personne ne l'ignore, a extrait des bacilles tuberculeux une substance de nature encore indéfinie, la tuberculine, qui est surtout remarquable par sa toxicité pour les animaux et l'homme tuberculeux [1]. Buchner montra que l'on peut extraire des cadavres de divers bacilles une substance phlogogène, identifiée par lui avec l'alcalialbumine [2].

Cette identification est encore, croyons-nous, inexacte, et tout récemment nous avons exposé des recherches qui nous font ranger les poisons microbiens dans les deux grandes classes des substances : les *nucléines* et les *nucléo-albumines* [3].

Notre présent travail est une nouvelle contribution à l'étude de ces poisons, contenus dans le corps même des microbes.

II. — EXPOSÉ HISTORIQUE DES RECHERCHES SUR LES POISONS CHOLÉRIQUES

L'histoire du développement de nos connaissances sur les poisons du choléra, va illustrer les remarques générales qui précèdent. Pour le choléra aussi on a mis successivement en avant, pour expliquer la maladie, les produits du métabolisme du vibrion indien, les diastases qu'il sécrète et enfin sa propre substance.

Il n'existe vraisemblablement aucune autre maladie infectieuse dont les symptômes ressemblent autant à une intoxication aiguë que le choléra. Ainsi, on a toujours cherché à mettre en évidence son poison spécifique. Ces efforts ont commencé avant même la découverte de l'agent pathogène du choléra. Dès que Koch avait reconnu dans le bacille-virgule cet agent étiologique et qu'il a vu que ce bacille-virgule

1. KOCH, *Fortsetaung der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tulerculose. Deutsche med. Woch.*, 1891, nº 3. — KOCH, *Weitere mittheilung über das Tuberculin, id.*, nº 43.

2. BUCHNER, *Ueber pyogene Stoffe in Bacterienzelle. Berl. kl. Woch.*, 1890, nº 30.

3. N. GAMALEIA, *De l'action des ferments solubles sur le poison diphtéritique. C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 1892, 20 février.

ne pénètre pas dans l'intérieur de l'organisme infecté, il chercha à expliquer les symptômes du choléra par l'absorption d'un poison fabriqué par son microbe [1].

Bientôt après, Nicati et Rietsch ont trouvé que les cultures pures du vibrion cholérique filtrées sur porcelaine et injectées dans le sang des chiens leur pouvaient produire une intoxication passagère ou mortelle, qui n'avait pourtant qu'une ressemblance assez lointaine avec le tableau clinique du choléra humain [2].

Van Ermengen aurait vu dans des expériences trop peu nombreuses que les cultures cholériques stérilisées par la filtration ou par le chauffage au delà de 60° étaient toxiques pour les cobayes auxquels on les injectait dans le péritoine ou le duodénum [3].

Koch lui-même était moins heureux. En 1885, il n'a pu que signaler le fait qu'après de nombreuses tentatives infructueuses, il est arrivé à obtenir des cultures assez toxiques pour pouvoir produire chez les animaux par injection sous-cutanée ou intra-péritonéale une faiblesse paralytique, l'algidité et la mort. Ces cultures devaient être injectées sans stérilisation préalable. Koch n'a jamais plus donné aucun détail sur ces cultures toxiques [4].

N'ayant pas, ainsi, réussi à obtenir des résultats typiques dans l'étude de la toxicité des cultures cholériques, on a cru qu'en appliquant à ces cultures l'analyse chimique on aura avec les substances qu'elle donnera des effets plus caractéristiques qu'avec le corps brut. On chercha les alcaloïdes.

Pouchet a extrait des déjections cholériques, en les épuisant par le chloroforme, un liquide toxique pour les grenouilles [5].

1. Koch, *Vortrag über die Cholera. Fortschritte der Medicin*, 1884. — *Beilage*, pp. 151-152.
2. Nicati et Rietsch, *C. R. Ac. sc.*, 1884, 24 novembre. — Note reproduite dans leur livre : *Recherches sur le choléra.* Paris, 1886, pp. 79-81.
3. Van Ermengen, *Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique*, 1884, 27 décembre. Voir dans son livre : *Recherches sur le microbe du choléra asiatique.* Paris, 1885, p. 86.
4. Koch, *Zweite Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Berl. klin. Wochen.*, 1885, n° 37 *a* et *b*, p. 8.
5. Pouchet, *Sur la présence de sels biliaires dans le sang des cholériques et*

Villiers a retiré des organes cholériques par la méthode de Stas un alcaloïde liquide à l'odeur d'aubépine. Il le caractérise par plusieurs réactions chimiques usitées pour les ptomaïnes [1].

Pouchet est encore revenu sur sa substance dans deux autres notes à l'Académie des sciences [2]. Il a donné quelques réactions de l'alcaloïde des déjections cholériques et il l'a retrouvé dans les cultures.

Nicati et Rietsch ont repris la même question. Ils ont réussi à retirer des cultures et des organes cholériques une ptomaïne peu toxique et très probablement identique à celle de Pouchet et de Villiers [3].

Klebs a retiré des cultures cholériques une substance peu basique qui est précipitée par le bichlorure de mercure et qui forme un chloroplatinite double [4].

Enfin, Brieger, avec qui l'étude des ptomaïnes devient parfaitement précise, a isolé en état de pureté six ptomaïnes du choléra : la putrescine, la cadavérine, la choline, la méthylguanidine, une base $C^2 H^8 N^2$ (le dyméthyl-diamine?) et encore une base non définie. Celle-ci pourrait produire chez les animaux quelques symptômes toxiques comme l'algidité, la paralysie et la diarrhée [5].

En résumant toutes ces recherches sur les produits toxiques élaborés par le vibrion du choléra, on peut conclure que leur existence dans les organes des cholériques, ainsi que dans les cultures du microbe spécifique doit être mise hors de doute. Mais celles de ces ptomaïnes qui s'y trouvent en qualité notable ne sont pas toxiques, tandis que celles qui sont toxiques s'y trouvent en quantité trop insignifiante. Et il est impossible d'attribuer l'intoxication terrible du choléra à l'influence des ptomaïnes cholériques.

sur l'existence d'un alcaloïde toxique dans leurs déjections. C. R. Ac. sc., 1884, 17 novembre.

1. Villiers, *Sur la formation des ptomaïnes dans le choléra. C. R. Ac. sc.*, 12 janvier 1885.
2. 26 janvier et 24 août 1885.
3. Livre cité, pp. 85-99.
4. Klebs, *Ueber Choleraptomain. Centralblatt der Schweitzer Aertzte*, 1885, n° 13.
5. Brieger, *Zur Kentniss der Stoffwechselproducten des Cholera-bacillus. Berl. kl. Woch.*, 1887, n° 44.

Aussi la toxicologie microbienne ne s'est pas contentée de ces résultats et elle s'adressa à d'autres produits du vibrion de Koch.

Brieger et Fränkel, dans leurs recherches si intéressantes sur les poisons des bactéries, ont parlé entre autres de la toxalbumine du choléra. C'est un corps insoluble dans l'eau et dans l'alcool, inoffensif pour le lapin et toxique pour le cobaye[1].

Petri, qui a fait des recherches spéciales sur le poison contenu dans les cultures cholériques stérilisées par le chauffage à 100°, a trouvé que ce poison n'est pas une albumine, mais une peptone. Cette toxopeptone n'est pas précipitée par le sulfate d'ammoniaque, elle est précipitée par l'alcool ; elle est soluble dans l'eau et elle donne la réaction de Millon. Pourtant, cette toxopeptone est peu toxique. Elle correspond, ainsi que l'albumine de Brieger et Fränkel, par les phénomènes qu'elle provoque chez les cobayes, au premier de nos deux poisons cholériques que nous avons décrit avant ces auteurs et que nous appelons plus loin la nucléine.

Scholl fait ses cultures du choléra dans les œufs, croyant avec Hueppe que par cette culture se trouve réalisée la vie des vibrions sans air qui donne des produits plus toxiques et que, d'un autre côté, les vibrions qui empoisonnent l'homme se cultivent sans oxygène de l'air à l'intérieur de l'intestin[2]. De ces cultures sans les stériliser par le chauffage, il isola par la même méthode que Brieger et Fränkel et Petri, c'est-à-dire en les précipitant par l'alcool, une substance toxique qui est peu soluble dans l'eau, mais qui ressemble par ses autres réactions à la toxopeptone de Petri. Pourtant, sa toxicité est détruite par l'ébullition. Scholl l'appelle tout de même une toxopeptone[3].

Hueppe, le collaborateur de Scholl, écrivant récemment sur

1. Brieger et Frænkel, *Untersuchungen überBacteriengifte. Berl. kl. Woch.*, 1890, nos 11 et 12.

2. Ces deux prémisses sont, d'après nous, inexactes, mais nous n'avons pas la place de les critiquer ici. Voir notre article : *Localisation intestinale. Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1889, n° 12.

3. Scholl, *Untersuchungen über Choleratoxine. Berl. klin. Woch.*, 1890, n° 41.

le même sujet, confirme en général les données précédentes. Mais il n'affirme plus que la toxicité du poison cholérique est complètement détruite par le chauffage au delà de 70°. Ce chauffage, d'après Hueppe, ne ferait qu'affaiblir le poison, « la peptone polymérisée se convertirait en peptone simple »[1].

En laissant même de côté l'inexactitude de toutes ces déterminations chimiques, il est évident que l'ère des toxalbumines dans le choléra a manqué son but, car elle n'a pas non plus réussi à mettre en évidence un poison typique.

Pourtant l'existence de ce poison a été déjà indiquée en 1885 par les recherches de M. Bouchard sur l'urine des cholériques. En injectant cette urine dans le sang des lapins, ce savant a pu provoquer chez eux une intoxication caractérisée par la diarrhée, l'albuminurie, avec l'anurie consécutive et l'algidité. A l'autopsie on trouvait l'intestin congestionné et rempli d'une purée diarrhéique[2].

C'est aux recherches sur la toxicité des cadavres cholériques qu'était réservé de retrouver ce poison diarrhéique du choléra.

Nous avons déjà parlé du travail de Cantani. En injectant les vibrions cholériques dans le sang des chiens il leur donnait une intoxication avec vomissement et diarrhée. Les cultures filtrées n'étaient pourtant pas toxiques et Cantani supposa que ce sont les bacilles eux-mêmes qui produisent l'empoisonnement « comme les champignons vénéneux ingérés ». En 1888 nous avons annoncé que nous avons réussi à préparer des cultures très toxiques du choléra et en 1889 nous avons indiqué le procédé pour obtenir ces cultures toxiques. Dans un autre travail nous avons expliqué que la substance toxique provenait des corps vibrioniens.

En 1890 nous avons trouvé dans les mêmes cultures le *vrai poison typique* du choléra qui produit la diarrhée avec tout son cortège de symptômes. Actuellement, nous sommes, enfin, en mesure de préciser la nature de deux poisons que

1. HUEPPE, *Ueber die Aetiologie und Toxicologie der Cholera asiatica. Deut. med. Woch.*, 1891, nº 53.
2. Communication au Congrès de Grenoble. Voir aussi : BOUCHARD, *Leçons sur les auto-intoxications*. Paris, 1887, p. 282-288.

nous avons trouvés et d'en donner une description détaillée. La difficulté et l'importance de ces questions sont si grandes que cet achèvement de notre travail ne nous serait pas possible sans l'appui bienveillant de M. Straus et la générosité avec laquelle il nous a permis de nous servir des riches et précieuses ressources de son laboratoire de l'École de médecine. Je suis heureux de pouvoir lui exprimer ici ma profonde reconnaissance.

Nous tenons à remercier aussi M. le professeur Bouchard, chez qui nous avons travaillé pendant plusieurs mois sur les poisons du choléra.

III. — LE POISON DANS LES CULTURES CHOLÉRIQUES BOUILLIES. — LA NUCLÉINE CHOLÉRIQUE

Toutes les cultures du choléra dont nous parlerons dans ce travail étaient invariablement faites dans le bouillon préparé avec des pieds de veau[1]. Ce milieu nutritif permet un développement extrêmement abondant du vibrion cholérique qui forme des membranes épaisses à la surface du liquide. En agitant chaque jour les ballons de culture on fait tomber au fond ces membranes qui se renouvellent constamment pendant environ deux semaines. Au bout de ce temps, la culture est achevée et on la stérilise à 120° pendant une demi-heure.

Le liquide ainsi préparé est très toxique pour un grand nombre d'animaux d'expérience et surtout pour les cobayes, les lapins, les pigeons et les chiens. Par injection sous-cutanée, il provoque chez le cobaye une inflammation locale qui consiste en exsudation séro-hémorrhagique plus ou moins étendue. Immédiatement après l'injection ou après une courte hyperthermie, ce qui dépend de la dose injectée, la tempéra-

1. Les pieds de veau hachés sont chauffés, avec trois fois leur poids d'eau, à l'autoclave à 115° pendant deux heures. Puis on passe par le linge, on ajoute encore le même volume d'eau, 1 p. 100 de peptone, 1 et demi p. 100 de sel, on alcalinise par la potasse, on chauffe une demi-heure dans la marmite de Papin à 120°, et on filtre sur du papier. (Voir Gamaleia, *Vaccination chimique*. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1889, n° 10.) On distribue ce bouillon dans les ballons de 200-300 cc. dont on ne remplit que la moitié.

ture commence à s'abaisser et cet abaissement continue progressivement jusqu'à la mort de l'animal en algidité. La mort survient chez les animaux complètement paralysés au bout de quelques heures et au plus tard trente-six heures après l'injection. A l'autopsie on trouve, outre la lésion locale mentionnée, l'hyperémie de l'intestin et souvent de la rate et des poumons.

Les doses assez faibles pour ne pas entraîner la mort produisent constamment chez les cobayes une élévation de la température durant quelques heures. Cette hyperthermie peut s'observer même avec les doses très faibles de 1/10 cc.

Nous n'avons remarqué aucune accoutumance chez les cobayes à l'action toxique de ce liquide. Bien plus, l'injection trop souvent répétée amène les effets d'une intoxication chronique. Les cobayes maigrissent progressivement et meurent au bout de plusieurs semaines dans un état cachectique sans lésions apparentes à l'autopsie.

Les cobayes tuberculeux sont très sensibles à l'action de notre liquide. Ils succombent à des doses très faibles qui ne font aucun mal aux cobayes témoins.

Les lapins sont rapidement empoisonnés par notre toxine. Son injection provoque chez eux une émission de l'urine et une prostration complète, suivie par des convulsions cloniques et la mort. Celle-ci survient au plus tard au bout de douze à dix-huit heures. L'injection répétée conduit les lapins aussi à une intoxication chronique, l'amaigrissement, la cachexie et la mort.

Chez les chiens et les pigeons les phénomènes de l'intoxication sont pareils à ceux que nous avons décrits pour les cobayes.

La toxicité des cultures stérilisées augmente constamment avec la durée de leur séjour après la stérilisation à la température ambiante du laboratoire. Après deux ou trois semaines de repos, cette toxicité devient deux et trois fois plus grande que la toxicité initiale, et alors notre liquide tue le cobaye à la dose de 1 cc. par injection sous-cutanée, le lapin à la dose de 4 cc. par injection intra-veineuse. Nous avons expliqué ce fait inattendu de l'augmentation de

la toxicité des cultures stériles par la dissolution progressive du poison contenu dans les cadavres des bactéries[1]. En effet, à mesure que la toxicité du liquide augmente, les cadavres des vibrions cholériques deviennent de plus en plus difficiles à colorer par les couleurs d'aniline.

La toxicité des cultures stérilisées varie aussi avec la durée et la température de leur stérilisation. Chauffées dix ou vingt minutes à 120°, elles sont moins toxiques que si elles sont chauffées une demi-heure ou une heure. Stérilisées à 100° elles sont beaucoup moins toxiques que quand elles sont stérilisées à 120°. Tous ces faits parlent en faveur de l'idée que nous avions émise: que le poison provient des corps de bacilles. Enfin, si avant la stérilisation on sépare par filtration ou par décantation la masse des membranes des vibrions du liquide surnageant et si on stérilise ces deux portions à part, on constate que la toxicité du liquide chauffé sans vibrions est insignifiante, comparée à celle de l'autre portion, et l'on constate encore que la première reste stationnaire, tandis que l'autre augmente progressivement.

Quelles sont les propriétés chimiques de ce poison extrait des vibrions cholériques?

Depuis que nous l'avons décrit[2], il a été étudié par plusieurs savants. Brieger et Fränkel le croient une albumine ou globuline, Petri et Scholl, une peptone. D'un autre côté, Buchner et ses élèves ont extrait des poisons des cadavres d'autres bactéries et les appellent des alcalialbumines.

D'après nous, ces identifications sont impossibles. Notre poison supporte parfaitement dans les cultures le chauffage prolongé à 120°. Faiblement acidulé par l'acide chlorhydrique il peut être évaporé sans se modifier sur le bain-marie à la consistance épaisse. Sans cette acidulation, il ne se modifie pas non plus par l'évaporation. Mais il est facilement détruit par le chauffage avec les alcalis fixes. Il est même détruit par l'ébullition avec les carbonates insolubles comme

1. Voir notre travail cité sur la vaccination chimique du vibrio metschnikovi.
2. N. Gamaleia, *Vaccination chimique contre le choléra asiatique.* C. R. Ac. sc., 20 août 1888 et N. Gamaleia, *Sur la vaccination cholérique.* C. R. Soc. de biol., 30 novembre 1889.

ceux de plomb ou de zinc. Cette ébullition constitue, comme on sait, le moyen de ne laisser en solution que les peptones. Le chauffage avec l'oxyde de plomb ou de magnésie détruit aussi notre poison qui n'est pas évidemment une peptone. Le poison n'est pas précipité des cultures par le sel marin en sursaturation, ce qui le distingue encore des alcalialbumines avec lesquels il a cependant beaucoup de points communs. Il est précipité par l'alcool acidulé. Le précipité se redissout très bien dans l'eau alcalinisée par le bicarbonate de soude. Il est précipité aussi par l'acétate de plomb. Le précipité plombique décomposé par l'acide oxalique ne cède pas le poison à l'eau acidulée, mais bien à l'eau alcalinisée par le bicarbonate de soude. Toutes ces réactions chimiques et notamment la résistance au chauffage en présence de carbonate d'ammoniaque, la décomposition par les autres alcalis, la solubilité dans l'eau alcalinisée me font ranger le poison cholérique parmi les *nucléines*. Cette opinion est corroborée par la provenance du poison, des cadavres vibrioniens. Et l'on sait que le corps des microbes est surtout constitué par un gros noyau (Bütschli)[1]. Si l'on compare la description du poison cholérique que nous venons de faire à celle du vaccin chimique contre le vibrion avicide que nous avons trouvé et appelé vibrio metschnikovianus[2], on constate des analogies nombreuses et profondes. Même provenance de la substance active des corps microbiens; même lésion locale et même intoxication de l'économie, produites par les deux poisons. Il faut y ajouter que les cultures bouillies du choléra contiennent aussi le vaccin chimique comme nous l'avons indiqué dans nos communications déjà citées sur le choléra et comme nous l'exposerons dans un autre travail.

Les différences entre ces deux poisons sont principalement les suivantes. La nucléine du choléra est plus toxique que la nucléine vibrionienne, préparée exactement dans les mêmes conditions. La nucléine du vibrion avicide ne possède presque

1. Les cadavres vibrioniens dont on a extrait le poison ne se colorent plus par les couleurs basiques d'aniline. On sait que la nucléine a une affinité pour ces couleurs.

2. Voir notre article déjà cité sur la vaccination chimique.

pas ce pouvoir d'agir à longue échéance, de produire la cachexie mortelle, qui est inhérent à la nucléine cholérique, employée à des doses un peu fortes.

Sur ce point, du reste, les nucléines des différents microbes présentent des différences considérables. Ainsi, la nucléine du bacille diphtéritique, que nous venons de décrire, est caractérisée principalement par son action cachectisante[1]. La nucléine, au contraire, des bacilles tuberculeux se rapproche de la nucléine vibrionienne par son faible pouvoir cachectisant[2].

Toutes ces nucléines, celle du vibrion, celle du choléra et celle de la tuberculose, possèdent encore une propriété commune : de provoquer chez les animaux tuberculeux la réaction générale et locale. — Cette propriété appartient probablement à d'autres nucléines encore[3].

On voit ainsi que nos nucléines des microbes forment un groupe de substances liées entre elles, non seulement par leur provenance semblable et leurs propriétés chimiques, mais aussi par les analogies de leur action toxique sur l'organisme animal.

IV. — LE POISON DES CULTURES CHOLÉRIQUES CHAUFFÉES A 55°-60°. — LA NUCLÉO-ALBUMINE CHOLÉRIQUE

Malgré le grand intérêt qu'offre l'étude de la nucléine cholérique se révélant comme un représentant d'une classe répandue des poisons microbiens, l'action de cette substance ne peut évidemment pas expliquer la pathogénie du choléra. Outre la nucléine les vibrions cholériques doivent produire un autre poison qui pourrait rendre compte du tableau clinique de la maladie.

L'existence de ce second poison a été soupçonnée par

1. N. Gamaleia, *De l'action des ferments solubles sur le poison diphtéritique. C. R. Soc. de biol.*, 20 février 1892.

2. Que la tuberculine de Koch appartienne à notre classe de nucléine, c'est très probable à cause de la grande quantité de phosphore qu'elle contient et de ses autres réactions.

3. Voir à ce sujet : Roemer, *Darstellung und Wirkung proteinhaltiger Bacterien extracte. Berl. kl. Woch.*, 1891, n° 51.

nous à la suite des résultats obtenus par l'injection intraveineuse aux lapins de nos cultures, âgées de deux semaines et non stérilisées.

Si l'on introduit dans le sang du lapin 25 à 30 cc. de cette culture, il succombe en espace de quelques heures sans phénomènes caractéristiques. Immédiatement après l'injection l'animal devient triste et immobile, il perd graduellement ses forces et meurt après de courtes convulsions cloniques. A l'autopsie on trouve l'hyperémie de la rate, une légère hyperémie de l'intestin et des vibrions plus ou moins nombreux dans les organes. Mais les résultats deviennent plus intéressants avec des doses plus petites. Après l'injection de 15 à 20 cc. de culture, les lapins succombent au bout de quinze heures environ et présentent des lésions qui se localisent dans l'intestin grêle. Quelquefois, ce n'est qu'une hyperémie avec la présence d'un liquide abondant dans les anses intestinales. Souvent, on trouve toutes les plaques de Peyer hyperémiées, saignantes et saillantes, ainsi que les follicules solitaires. Si l'on abaisse encore les doses de culture injectée; les effets de l'injection deviennent presque nuls : après un abattement passager, les lapins se remettent et restent indéfiniment en bonne santé.

Nous avons pensé que les lésions intestinales provoquées par l'injection aux lapins de doses moyennes des cultures vivantes étaient dues à l'action d'une substance spéciale, détruite par l'ébullition.

A la recherche de cette substance, nous avons entrepris l'étude des cultures filtrées du choléra. La filtration à travers le filtre Chamberland des cultures du choléra faites dans le bouillon de pieds de veau est très difficile et lente. Le liquide filtré est très peu toxique. Avec des doses énormes de 80 cc. injectés dans les veines on pouvait réussir à tuer les lapins, mais on ne provoquait pas de lésions intestinales. Avec des doses plus faibles de 10 à 20 cc. on déterminait souvent une diarrhée plus ou moins abondante qui apparaissait une demi-heure ou une heure après l'injection. Mais les lapins se rétablissaient très vite et restaient en bonne santé.

Pour avoir des résultats plus typiques, nous avons laissé

vieillir nos cultures à l'étuve pendant un ou deux mois. Mais les résultats obtenus par l'injection aux lapins de ces cultures vieillies et filtrées n'étaient ni meilleurs ni plus constants que les précédents.

Nous avons pensé que la substance diarrhéique était contenue dans les corps des vibrions, que si elle diffusait dans le liquide de culture, elle y était au fur et à mesure détruite par le séjour à l'étuve.

Nous avons résolu de détruire les vibrions vivants par d'autres moyens que la filtration et tout d'abord par le chauffage à basses températures. Les cultures stérilisées par le chauffage à 55-60°, trois jours de suite pendant une heure chaque fois, nous ont donné des résultats remarquables[1]. L'injection intra-veineuse à des lapins de 5, 10, 15 cc. de ces cultures chauffées provoque des phénomènes absolument caractéristiques. Les animaux deviennent très faibles de leur train de derrière et commencent à lécher avidement les liquides comme l'urine ou les objets froids qui se trouvent à leur portée. Ils ont des petites secousses musculaires qui sont parfois fibrillaires et qui se transforment parfois en un tremblement général de tout le corps. Une heure après l'injection, survient régulièrement une diarrhée. Les déjections, d'abord consistantes, deviennent rapidement liquides et extrêmement abondantes. Elles sont propulsées avec force, d'un jet. Cette diarrhée peut durer pendant plusieurs heures et revenir avec intermittences plusieurs fois. Quand elle cesse, l'abattement, la soif, l'inappétence persistent; en même temps on voit souvent se produire une opacité des cornées qui deviennent ternes et grises. Cette opacité disparaît plus tard, si les animaux se rétablissent. Dans ce dernier cas revient aussi la sécrétion urinaire qui était jusqu'ici supprimée. L'urine contient de l'albumine. Les animaux ne reviennent que rarement à l'état normal et succombent plus tard à la cachexie déjà décrite. Le plus souvent ils succombent déjà après quelques heures de diarrhée. A l'autopsie on constate des lésions typiques. Le

1. N. Gamaleia, *Sur l'action diarrhéique des cultures du choléra. C. R. Ac. sc.*, 24 mars 1890.

péritoine est couvert d'une sérosité gluante et écumeuse. Tout l'intestin est rempli de liquide séreux, ou ayant l'aspect et la consistance du blanc d'œuf cru, parfois jaunâtre. La réaction de ce liquide est acide.

L'intestin grêle est hyperémié avec des arborisations vasculaires. Les plaques de Peyer et les follicules solitaires sont saillants et entourés par des capillaires hyperémiés et par des sigillations sanguines. Parfois il existe de grandes hémorrhagies intestinales. La rate est petite. La vessie urinaire ordinairement vide [1].

Nous n'avons pas besoin d'insister sur l'analogie frappante de tous ces phénomènes avec ceux qu'on observe dans le choléra humain. Ayant ainsi trouvé le véritable poison du choléra, nous avons cherché à étudier ses propriétés chimiques.

D'abord, il est facilement décomposé par la chaleur. Le chauffage des cultures au delà de 60° leur fait perdre toute leur action diarrhéique. Elles restent encore très toxiques pour les lapins, mais les tuent par la nucléine, comme nous l'avons exposé antérieurement.

Même les températures plus basses de 50°, 45° et 43°, agissant longtemps, décomposent le poison diarrhéique.

Outre le chauffage discontinu de 55°-60, on peut encore employer le chauffage à 58° pendant deux heures de suite (toujours dans un bain d'eau). Il est plus expéditif pour tuer sûrement les vibrions cholériques et mettre en évidence le poison diarrhéique.

Si l'on précipite par l'alcool acidulé les cultures cholériques, le précipité consiste en cadavres de vibrions mélangés à des corps albuminoïdes. Ce précipité, lavé par l'eau acidulée et repris par une solution étendue de bicarbonate de soude, a une action diarrhéique manifeste. Mais cette action paraît être affaiblie par l'alcool.

De même, en acidulant les cultures par l'acide sulfurique et en recueillant les cadavres vibrioniens, on y retrouve les propriétés diarrhéiques, si on a soin de les distribuer dans l'eau alcalinisée.

1. Voir les expériences à la fin de ce travail.

Toutes ces réactions montrent que le poison diarrhéique est intimement lié aux cadavres vibrioniens. Pourtant, on peut l'en détacher, comme le prouve, outre les effets des cultures filtrées, encore la réaction suivante. On précipite les cultures cholériques par l'acétate neutre de plomb. Le précipité lavé à l'eau est décomposé par l'acide oxalique. Le précipité de cette opération est recueilli sur un filtre, lavé à l'eau, et repris par une solution étendue de carbonate ou bicarbonate de soude. Cette solution enlève des cadavres le poison cholérique. Injectée à des lapins, elle provoque une diarrhée abondante et typique. Notre poison diarrhéique est aussi complètement précipité par le sulfate de magnésie en sursaturation. Le chauffage à 55°-60° a non seulement le but de tuer les vibrions. Cette température extrait le poison diarrhéique des cadavres. Si l'on laisse les cultures chauffées reposer pendant deux semaines à la température du laboratoire, les cadavres se déposent complètement au fond. Le liquide surnageant entièrement privé des microbes a une action diarrhéique plus considérable que celle des cultures récemment chauffées. Le liquide des cultures non stérilisées qu'on avait laissées reposer dans les mêmes conditions et pendant le même temps, est moins toxique. Les mêmes différences quantitatives s'observent entre la toxicité des cultures filtrées après le chauffage préalable à 55-60° ou sans ce chauffage. Mais les filtres arrêtent une grande quantité du poison diarrhéique. — Quelle est la nature de ce poison cholérique?

Sa provenance des cadavres vibrioniens, son instabilité, sa solubilité dans les alcalis étendus, ses rapports avec la nucléine cholérique à laquelle il donne naissance en se décomposant démontrent que ce poison est une *nucléo-albumine.*

A ce titre, le poison cholérique appartient à un groupe très important des substances toxiques, dans lequel doivent être rangé le poison dipthéritique, et probablement beaucoup d'autres[1].

Nous ne nous permettrons de tirer qu'une seule conséquence de cette constitution du poison cholérique. Comme

1. Voir *C. R. Soc. biol.*, 20 février 1892.

toutes les nucléo-albumines et les nucléines, il n'agit pas à travers le canal intestinal. Nous nous sommes assurés, par des expériences spéciales, que l'injection des cultures stériles et très toxiques du choléra, faite après alcalinisation dans l'estomac ou directement dans le duodénum des animaux, ne provoque chez eux aucun phénomène d'intoxication cholérique. Ce fait prouve encore une fois que les vibrions indiens ne peuvent produire le choléra qu'en pénétrant dans le tissu de l'intestin[1].

V. — RÉSUMÉ

En poursuivant les idées et les expériences de Cantani, nous avons montré qu'on peut extraire des vibrions cholériques deux poisons spécifiques qui diffèrent par leurs propriétés chimiques et par leurs effets toxiques.

L'un de ces poisons existe déjà en faible quantité dans les cultures filtrées, mais se prépare en quantité plus considérable par la stérilisation de ces cultures à de basses températures. Il est très instable et se décompose facilement par la chaleur. Il est précipité par l'alcool, par les acides, par le sulfate de magnésie. Il se dissout dans l'eau alcalinisée. Il a la propriété de provoquer par injection intra-veineuse les symptômes typiques du choléra humain. Ses réactions correspondent le plus exactement à celles d'une *nucléo-albumine*.

Par l'action des températures plus élevées, on extrait des cadavres vibrioniens une autre substance toxique que nous croyons un produit de décomposition de la première. Ce second poison est précipité par l'alcool, par l'acide acétique et par l'acétate de plomb. Il n'est pas soluble dans l'eau acidulée et est soluble, au contraire, dans les solutions étendues des alcalis. Il résiste dans les cultures au chauffage très énergique : la température de 120° pendant plus d'une heure ne le détruit pas. Mais l'ébullition avec les alcalis autres que le carbonate d'ammoniaque le détruit complètement et promptement. Il provoque chez les animaux une inflammation exsu-

1. V. BAUMGARTEN, *Lehrbuch der pathologischen Mycologie*, t. II, p. 805, et notre travail cité sur la localisation intestinale.

dative intense au point d'inoculation, l'hypothermie, les convulsions et la mort. En doses non mortelles à bref délai, et souvent répétées, il amène encore la mort, mais par une cachexie lente. Chez les cobayes tuberculeux, il provoque les phénomènes mortels de la réaction. Ce poison appartient à la classe des *nucléines*.

Le poison cholérique primitif a des analogies très grandes avec les poisons de la diphtérie et du tétanos. Tous les trois sont, d'après nous, des nucléo-albumines bactériennes.

Le poison secondaire du choléra a des ressemblances profondes avec le poison du vibrio metchnikovianus, avec le poison cachectisant de la diphtérie, avec la tuberculine de Koch, avec les alcalialbumines de Buchner. Tous ces poisons rentrent dans notre classe des nucléines microbiennes.

Nous croyons, en somme, que les principaux poisons bactériens sont les bactéries elles-mêmes, et les substances constitutives de leur corps [1].

VI. — EXPÉRIENCES

Depuis quatre ans que nous nous occupons du choléra, nous avons rassemblé un nombre très considérable d'expériences. Nous en détachons quelques-unes de celles qui se rapportent à la partie la plus intéressante de ce travail, à l'inoculation intra-veineuse des lapins [2].

A. — *Inoculation des cultures vivantes.*

EXPÉRIENCE I. — On inocule quatre lapins par 20, 15, 10 et 10 cc. de la culture vivante dans les veines.

Ils meurent tous les quatre le lendemain. A l'autopsie on trouve chez le premier l'intestin rempli de liquide diarrhéique. L'intestin grêle est hyperémié. Les plaques de Peyer et les follicules solitaires sont hémorragiques. Les trois autres ont l'intestin hyperémié et diarrhéique, mais sans lésions des plaques de Peyer.

EXPÉRIENCE II. — On injecte à un lapin 5 cc. de la culture cholé-

1. Voir à ce sujet, STRAUS et GAMALEIA, *Contribution à l'étude du poison tuberculeux. Arch. de med. expér.*, 1891, n° 6.

2. Toutes ces expériences étaient faites avec les cultures du choléra dans le bouillon de pieds de veau, âgées de deux semaines. (V. p. 181.)

rique. Une demi-heure plus tard, il a quelques déjections semi-liquides. Puis il se rétablit.

Le lendemain, on lui réinjecte 8 cc. d'une autre culture. Une heure après, une diarrhée extrêmement abondante. Puis il devient de plus en plus faible et parétique, et succombe après de légères secousses. A l'autopsie on trouve des points hémorragiques très nombreux dans la partie inférieure de l'intestin grêle. Celui-ci, ainsi que le gros intestin, est plein du liquide.

EXPÉRIENCE III. — On injecte à un lapin 30 cc. de culture du choléra. Il devient triste et faible immédiatement après l'inoculation. Cette faiblesse augmente progressivement. Deux heures après surviennent des convulsions finales. A l'autopsie on ne trouve pas de lésions particulières.

B. — *Inoculation des cultures chauffées à* 55-60°.

EXPÉRIENCE IV. — On stérilise une culture cholérique en la chauffant une heure dans l'eau à 60°. On l'inocule à trois lapins en quantité de 20, 18 et 10 cc.

Le premier de ces lapins est pris immédiatement après l'injection de petites secousses musculaires, se transformant en tremblement général de tout le corps. Faiblesse progressive et mort deux heures après. A l'autopsie on trouve les intestins remplis du liquide et hyperémiés.

Le second est aussi pris du tremblement. Il ne peut plus se tenir sur ses pattes de derrière. Une heure après survient une diarrhée abondante qui continue pendant cinq heures. Il lèche avidement les liquides qui se trouvent à sa portée : déjections et urine. Il meurt 10 heures après l'injection. A l'autopsie, l'intestin hyperémié est rempli du liquide abondant.

Le troisième lapin est aussi envahi par la faiblesse et le tremblement. Douze heures seulement après l'inoculation, survient chez lui une diarrhée abondante. Cette diarrhée continue avec de courtes intermittences pendant trente-quatre heures. Inappétence complète. Le lapin meurt trois jours après l'inoculation. Intestin très hyperémié avec des hémorragies.

EXPÉRIENCE V. — En même temps que les lapins précédents, on inocule encore un lapin par laparotomie dans une anse de l'intestin grêle par 20 cc. de la même culture chauffée. Ce lapin n'a pas de diarrhée ni aucun symptôme morbide.

EXPÉRIENCE VI. — On chauffe une culture du choléra une heure et demie à 60°. On en inocule cinq lapins. Le premier reçoit 20 cc. Tremblement, faiblesse paralytique et mort en convulsions.

Le second a reçu 15 cc. Faiblesse, tremblement, épilepsie spinale. Une heure après, une diarrhée abondante. La température rectale est de 37°. Le lendemain, inappétence, faiblesse, opacité des cornées. Température 39°. L'opacité des cornées persiste le lendemain et le

surlendemain. De temps en temps il a une diarrhée liquide ou des masses muqueuses sortent de l'orifice anal.

Le troisième a reçu aussi 15 cc. Faiblesse, tremblements, diarrhée extrêmement abondante. Cinq heures plus tard, il meurt en pleine diarrhée. Dans l'intestin grêle, une abondante masse jaunâtre ayant l'aspect de l'albumine d'œuf. Sa réaction est acide. Follicules solitaires et plaques de Peyer entourées des hémorragies sanguines. Les reins et la rate sont petits et pâles.

Le quatrième et le cinquième sont inoculés par 12 et 8 cc. Une diarrhée abondante. Grande faiblesse et soif accusée. Ces phénomènes persistent encore le lendemain. Puis les animaux se rétablissent lentement.

EXPÉRIENCE VII. — La même culture a été chauffée encore une heure et demie à 60°. On en inocule 12 cc. à un nouveau lapin. Tremblements, émission d'urine, soif. Puis une diarrhée liquide. Il meurt trois heures plus tard avec des hémorrâgies dans l'intestin.

EXPÉRIENCE VIII. — On stérilise une nouvelle culture par le chauffage à 55-60° pendant trois jours de suite durant une heure chaque fois. On en inocule 12, 8, 4, 2 et 1 cc. à cinq lapins.

Le premier est mort une heure après l'injection, après la faiblesse et les convulsions. Les quatre autres ont tous une diarrhée extrêmement abondante. Celui qui a reçu 8 cc. reste pendant des heures sans aucun mouvement et succombe le lendemain. Les autres se rétablissent lentement.

C. — *Inoculation des cultures chauffées au-dessus de 70°.*

EXPÉRIENCE IX. — On stérilise une culture à 120° pendant une demi-heure. On l'inocule en quantité de 20 cc. à un lapin. Ce lapin a un abattement passager, puis il se rétablit et reste bien portant.

EXPÉRIENCE X. — La même culture a été bouillie au bain-marie pendant vingt minutes. Elle est restée deux semaines à l'air ambiant du laboratoire. Puis inoculé 10 et 5 cc. à deux lapins.

Le premier de ces lapins succombe après une grande faiblesse, dans des convulsions, une heure environ après l'injection.

Le second n'a aucun symptôme immédiat de l'intoxication. Mais, le lendemain, on le trouve mort. A l'autopsie aucune lésion apparente.

D. — *Inoculation des cultures filtrées à travers le filtre Chamberland.*

EXPÉRIENCE XI. — On injecte dans les veines d'un lapin 10 cc. d'une culture filtrée sur du papier, et après sur le filtre Chamberland. Une

demi-heure après, ce lapin a une diarrhée très forte. Puis il se rétablit et reste bien portant.

Expérience XII. — On injecte dans la veine d'un lapin 10 cc. d'une culture du choléra filtrée sur la porcelaine. Il y a quelques déjections semi-liquides, mais aucun autre symptôme morbide.

Expérience XIII. — On injecte 15 cc. d'une culture filtrée sur le filtre Chamberland à un lapin dans la veine. Il a une diarrhée peu abondante. Puis il se rétablit.

Expérience XIV. — On stérilise une culture à 60° pendant deux heures. Deux semaines plus tard on la filtre à travers la porcelaine. 12 cc. du liquide filtré sont injectés dans la veine d'un lapin. Une demi-heure après, ce lapin a une soif manifeste. Puis, survient la diarrhée. Le lendemain ce lapin est très faible et très amaigri. Il meurt le surlendemain de l'injection. A l'autopsie on trouve l'intestin grêle fortement hyperémié.

Expérience XV. — Une autre culture, soumise au même traitement que la précédente, est injectée en quantité de 10 cc. dans la veine d'un lapin. Après la diarrhée habituelle il paraît se rétablir. Mais, il maigrit rapidement, s'affaiblit et se cachectise. Dix jours après l'injection il succombe dans un état d'amaigrissement extrême.

II

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA VACCINATION CONTRE L'INFECTION PNEUMONIQUE ET SUR SA GUÉRISON

Par M. E. MOSNY

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS

I. — HISTORIQUE

Les premières tentatives de vaccination contre l'infection pneumonique datent presque de la même époque que la découverte de l'agent pathogène de la pneumonie franche.

Trois ans à peine s'étaient écoulés depuis la découverte du pneumocoque par M. Talamon, que A. Fraenkel, après avoir confirmé cette découverte et complété la description qu'en avait donnée Talamon (1885), observait, dès l'année suivante[1] que des lapins qui avaient reçu sous la peau une injection de sang de lapin mort d'infection pneumonique à une dose insuffisante pour déterminer la mort devenaient, après une courte maladie, réfractaires à l'inoculation de doses mortelles.

Peu de temps après, M. Netter[2] montrait que l'on pou-

1. A. Fraenkel. *Bacteriologische Mittheilungen* (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1886, t. X, p. 401).
2. Netter. *Du microbe de la pneumonie dans la salive* (*Soc. de biol.*, Séance du 24 déc. 1887). — *Contagion de la pneumonie* (*Arch. génér. de méd.*, 1888.)

vait rendre les lapins réfractaires à l'infection pneumonique, non seulement par l'injection de très faibles quantités de pneumocoques très virulents, mais encore par l'inoculation de doses plus ou moins considérables de pneumocoques dépouillés d'une partie de leur virulence. C'est ainsi qu'il parvint à vacciner les lapins et les souris en leur inoculant sous la peau des fragments desséchés de rate d'animaux morts depuis deux à trois semaines d'infection pneumonique. Il avait obtenu le même résultat en injectant au lapin des exsudats de pleurésies à pneumocoque recueillis longtemps après le début de la pleurésie, ou bien encore la salive de pneumoniques, recueillie pendant les premières semaines qui suivaient la guérison de la pneumonie franche.

A la même époque, Biondi[1] remarquait que l'injection expérimentale de cultures atténuées datant d'une vingtaine de jours rendait également les lapins réfractaires à l'inoculation de cultures virulentes.

Foà et Bordoni-Uffreduzzi[2], qui reprirent les expériences de A. Fraenkel avec un organisme trouvé par eux dans la méningite cérébro-spinale, et qu'ils identifiaient avec le pneumocoque lancéolé, confirmèrent ses premières tentatives de vaccination pneumonique, et, comme lui, arrivèrent à rendre les lapins réfractaires à l'inoculation de grandes quantités de cultures virulentes, par l'injection répétée de doses faibles et progressivement croissantes de ces mêmes cultures.

Ces premiers essais démontraient donc la possibilité de rendre réfractaires à l'infection pneumonique les animaux qui, comme la souris et le lapin, s'y montrent le plus sensibles. On avait pu obtenir cette vaccination, soit par les injections répétées de doses faibles et progressivement croissantes de cultures virulentes, soit par l'inoculation de fortes doses de cultures atténuées ou d'humeurs provenant

1. BIONDI. *Die pathogenen Microorganismen des Speichels* (*Zeitschr. f. Hygiene*, 1887, t. II, p. 194).

2. FOA et BORDONI-UFFREDUZZI. *Ueber die Ætiologie der meningitis cerebrospinalis epidemica* (*Zeitschr. f. Hyg.*, t. IV, 1888, fasc. I).

d'un organisme infecté par le pneumocoque, après guérison de l'infection.

On ne tarda pas, dès lors, à rechercher dans les cultures et les organes des animaux morts d'infection pneumonique la substance vaccinante, et tout récemment Foa et Carbone[1], les premiers, s'efforcèrent de l'isoler dans les cultures filtrées du pneumocoque. L'action du sulfate d'ammoniaque sur ces cultures filtrées leur donna un précipité dont l'injection à petites doses, répétée en trois ou quatre jours consécutifs, put vacciner les lapins de la même façon que le produit brut de la filtration des cultures ou de la macération des organes d'animaux morts d'infection pneumonique. Ces auteurs obtinrent ainsi chez le lapin une immunité assez durable, et ils observèrent que, bien que le sérum des lapins ainsi vaccinés ne soit pas bactéricide pour le pneumocoque, son injection sous-cutanée à faible dose est néanmoins capable de rendre les lapins réfractaires à l'action du pneumocoque.

Si bien établie que soit la réalité de la vaccination pneumonique, on trouve pourtant, en parcourant ces divers travaux, des insuccès nombreux que les auteurs ne cherchent guère à expliquer, et tous s'accordent à signaler la difficulté de cette vaccination et l'extrême inconstance des résultats obtenus.

Au mois d'août de l'année dernière parurent deux mémoires d'Emmerich et Fowitzky[2] et de G. et F. Klemperer[3], dans lesquels ces auteurs, après avoir démontré d'une façon définitive l'action vaccinante du produit de filtration des cultures du pneumocoque et de la macération d'organes de lapins morts d'infection pneumonique, les conditions de cette vaccination et les causes des insuccès, mirent en évidence

1. Foa. *Zur Biologie des Diplococcus lanceolatus* (Communication faite au Congrès international médical de Berlin, 1890, et analysée dans le *Centralblatt f. Bakter.*, 1891, t. I, p. 806). — Foa et Carbone. *Sulla immunità verso il diplococco pneumonico* (*Gaz. med. di Torino*, 1891, fasc. I, p. 1).

2. Emmerich et Fowitzky. *Die Künstliche Erzeugung von Immunitæt gegen. Croupöse Pneumonie und die Heilung dieser Krankheit* (*Münchner med. Woch.*, 1891, n° 32, p. 554).

3. G. et F. Klemperer. *Versuche ueber Immunisirung und Heilung bei der Pneumokokkeninfection* (*Berliner Klin. Woch.*, 1891, nos 34 et 35, pp. 830 et 869).

un fait, sinon sans précédent en bactériologie, du moins tout à fait nouveau pour l'infection pneumonique.

Après avoir vacciné les lapins, soit par des injections répétées de doses faibles et progressivement croissantes de dilutions de cultures virulentes du pneumocoque (Emmerich et Fowitzky), soit par l'inoculation du produit de filtration des cultures du pneumocoque ou de la macération d'organes broyés de lapins tués par le pneumocoque (G. et F. Klemperer), ces auteurs montrèrent que les substances vaccinantes n'étaient nullement curatives, et que leur injection à des lapins préalablement infectés par l'inoculation de cultures virulentes du pneumocoque n'entravait en rien l'action de celui-ci, et n'empêchait pas l'animal inoculé de succomber en même temps que son témoin.

Mais si, comme Behring et Kitasato l'avaient déjà fait pour la diphtérie, on injecte à des animaux préalablement inoculés avec des cultures virulentes, du sérum de lapins vaccinés, la fièvre tombe, et l'animal inoculé ne tarde pas à guérir.

G. et F. Klemperer, dans leur mémoire, remarquable à tous égards, poussèrent plus loin les recherches. Ils précipitèrent par l'alcool, dans leurs liquides vaccinateur et curateur, des substances albuminoïdes, dont les solutions aqueuses déterminèrent chez le lapin les mêmes effets que les liquides d'où on les avait précipités.

Ils en conclurent que partout où se développe le pneumocoque, soit dans les bouillons de culture, soit dans l'organisme vivant, se forme une substance albuminoïde toxique, la *pneumotoxine* dont l'inoculation rend les lapins réfractaires à l'action de cultures virulentes du pneumocoque, après une indisposition légère et passagère. Dans l'organisme des animaux ainsi vaccinés se forme une substance albuminoïde toute différente de la première, l'*antipneumotoxine* qui possède les propriétés vaccinantes de la toxine, et, de plus, guérit l'infection pneumonique, non pas en s'opposant au développement du pneumocoque, mais en annihilant les effets toxiques de la pneumotoxine, à laquelle le pneumocoque doit les effets pathologiques qu'il détermine.

Nous avons, à notre tour, entrepris de vérifier la réalité de la vaccination des lapins contre l'infection pneumonique, de déterminer ses conditions et ses causes. Nous avons enfin tenté de guérir de l'infection pneumonique des lapins préalablement infectés.

Nous envisagerons donc successivement dans ce mémoire la vaccination et la guérison de l'infection pneumonique.

Mais, avant d'entrer dans le détail de nos expériences, et de commenter les résultats que nous avons obtenus, nous exposerons en quelques mots la méthode que nous avons suivie et la technique générale que nous avons employée.

Ces détails, si arides qu'ils soient et si banals qu'ils paraissent, n'en ont pas moins une importance considérable dans de telles recherches, et nous verrons comment certaines variations dans le dispositif des expériences, soit de vaccination, soit de guérison, peuvent expliquer l'inconstance des résultats obtenus et justifier en partie des affirmations qu'une technique rigoureuse et invariable ne nous permet pas de confirmer.

II. — TECHNIQUE — DIVISION

Nous nous sommes servi, pour cette étude, de cultures pures de pneumocoque lancéolé provenant de deux sources différentes : l'une de nos cultures provenait de crachats rouillés d'un pneumonique au troisième jour de l'évolution de sa pneumonie; l'autre culture avait été obtenue par l'ensemencement du sang du cœur d'une souris tuée par l'injection de quelques gouttes de l'exsudat d'un poumon hépatisé provenant d'un pneumonique mort au cinquième jour de sa maladie. Ces deux cultures nous ayant constamment donné des résultats absolument identiques, nous ne croyons pas devoir les distinguer dans le cours de ce travail.

Nous avons dû réensemencer chaque jours nos cultures, car il arrive couramment qu'une culture sur gélose ou dans le bouillon périsse en quarante-huit heures. Nous n'avons, en tous cas, jamais vu ces cultures sur gélose ou bouillon conserver leur vitalité plus de trois jours.

Ces réensemencements quotidiens nous ont donc permis d'avoir constamment à notre disposition des cultures *vivantes*, mais non pas toujours *virulentes*, car le pneumocoque perd très rapidement sa virulence dans nos milieux artificiels de culture, et telle culture ensemencée avec le sang d'un lapin mort d'infection pneumonique, même réensemencée chaque jour, est complètement dépourvue de virulence à la dixième ou douzième génération.

Il est donc nécessaire, pour conserver leur virulence aux cultures, de les rafraîchir par des passages fréquents par le lapin ou la souris.

Nous avons pu rendre réfractaire à l'inoculation des cultures les plus virulentes le lapin dont on connaît l'extrême réceptivité pour le pneumocoque.

Ce résultat peut être obtenu par l'injection préalable au lapin du produit de la filtration soit d'une macération d'organes de lapin mort d'infection pneumonique, soit de cultures vivantes ou non du pneumocoque.

Nous avons fait dans le courant sanguin toutes nos injections vaccinantes, ne jugeant pas nécessaire de reprendre, pour le moment du moins, les essais de vaccination par les injections sous-cutanées du liquide vaccinal.

Il est inutile d'ajouter que ces injections dans la veine marginale de l'oreille du lapin doivent être faites avec toutes les précautions antiseptiques nécessaires : on doit couper les poils ras et laver avec soin la région avec une solution de sublimé au millième.

L'injection était faite au moyen de la seringue de Straus-Collin, stérilisée avant et après chaque opération.

Quelle que soit la nature du vaccin employé, macération d'organes broyés ou cultures du pneumocoque dans le bouillon, on le filtrait au moyen de l'appareil filtreur de Kitasato. Cet appareil se compose, on le sait, d'un entonnoir supérieur en forme de ballon, communiquant avec une bougie filtrante de Chamberland ou de d'Arsonval : le liquide vaccinal, versé dans le réservoir supérieur, est recueilli à la sortie de la bougie filtrante dans un récipient inférieur où nous faisions le vide au moyen d'une trompe à eau qui nous

donnait à l'intérieur du récipient une pression négative de 72 à 76 centimètres de mercure.

L'appareil filtreur, avant chaque filtration, était stérilisé pendant 20 à 30 minutes dans l'autoclave de Chamberland à 130°.

Le lapin une fois vacciné, nous avons éprouvé l'efficacité de la vaccination par l'inoculation de pneumocoques virulents pratiquée aux animaux vaccinés et à un lapin témoin.

Nous nous sommes alors efforcé de diminuer la dose de l'injection vaccinante et de rapprocher de la date de cette dernière l'époque de l'inoculation virulente, de façon à déterminer la dose de vaccin nécessaire et suffisante pour conférer l'immunité au lapin, ainsi que le minimum de temps nécessaire à la production de cette immunité.

Il est de toute évidence que dans de telles expériences on ne peut comparer entre eux les résultats obtenus qu'en se servant pour l'inoculation d'épreuve d'une substance douée d'une virulence constante. Or, la virulence des cultures est extrêmement variable : celle d'une première culture même varie suivant l'origine du pneumocoque ensemencé. D'autre part, les cultures réensemencées chaque jour perdent rapidement leur virulence, qui s'atténue progressivement et disparaît presque complètement à la dixième ou douzième génération.

On comprend facilement que, si l'on éprouve la vaccination avec de telles cultures, les résultats soient toujours positifs, bien que l'animal ne soit en réalité nullement vacciné contre l'infection pneumonique.

Aussi nous sommes-nous servi, pour presque toutes nos inoculations virulentes d'épreuve, d'un liquide dont la virulence était tellement constante que nous pouvions prévoir à coup sûr la date de la mort des témoins.

La veille du jour où nous voulions pratiquer cette inoculation d'épreuve, nous inoculions à une souris 1 cc. d'une culture pure : le lendemain la souris était morte.

Après avoir constaté à l'aide du microscope la présence du pneumocoque dans le sang du cœur, nous prenions le foie, la rate et le cœur, que nous broyions dans une capsule

de platine stérilisée et que nous délayions dans du bouillon stérilisé : cette émulsion nous servait alors de liquide virulent d'épreuve.

Il est bien probable que cette inoculation à la souris peut être inefficace si l'on se sert de cultures trop anciennes et trop longtemps réensemencées, sans passage par un animal très sensible au pneumocoque. Nous ne l'avons à vrai dire jamais éprouvé, car nous n'avons jamais gardé que les cultures provenant de nos derniers lapins morts d'infection pneumonique; et, comme nos expériences ont été très rapprochées et faites dans un laps de temps fort court, nous ne nous sommes jamais servi de cultures dépassant la douzième ou la quinzième génération.

Nous avons, suivant le cas, fait varier la dose de l'inoculation virulente d'épreuve depuis 1 quart de cc. jusqu'à 1 cc., selon la date à laquelle nous voulions faire succomber nos lapins, et nous ne nous sommes presque jamais trompé dans nos prévisions.

Lorsque nos expériences nous eurent démontré que les lapins ne devenaient réfractaires à l'inoculation de doses mortelles de liquides virulents que le troisième jour au plus tôt après l'injection de 10 cc. de vaccin, nous avons recherché si on pouvait les guérir, après l'infection, par l'injection de sérum de lapins vaccinés, comme Behring et Kitasato l'avaient fait pour la diphtérie et le tétanos, et comme G. et F. Klemperer, Emmerich et Fowitzky l'avaient fait pour l'infection pneumonique.

Sur ce dernier point, nous avons malheureusement été déçu dans nos espérances, et nos expériences ne nous ont pas permis de confirmer les résultats que nous étions en droit d'espérer.

Nous nous proposons donc d'étudier successivement dans le présent mémoire :

1° La *vaccination* du lapin contre l'infection pneumonique, par l'inoculation intra-veineuse de filtrats soit de cultures pures du pneumocoque dans le bouillon nutritif, soit d'une macération d'organes et de tissus hachés de lapins morts de cette même infection;

2° La *guérison* de l'infection pneumonique par l'injection, plus ou moins longtemps après l'inoculation virulente, de sérum ou d'un filtrat d'une macération d'organes et de tissus hachés de lapins vaccinés.

III. — VACCINATION AVEC LES ORGANES BROYÉS

L'injection dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin du produit de la filtration d'une macération d'organes broyés de lapins morts d'infection pneumonique rend ce lapin réfractaire à l'inoculation de pneumocoques virulents.

Voici comment on doit opérer pour obtenir ce résultat :

Technique. — Lorsqu'un lapin succombe à l'inoculation intra-veineuse ou sous-cutanée d'une culture virulente de pneumocoque, et que le microscope aussi bien que les cultures décèlent dans le sang du cœur la présence à l'état de pureté du pneumocoque lancéolé, on prend ses muscles et quelques viscères (cœur, foie et rate), que l'on hache proprement en parcelles aussi fines que possible.

L'autopsie doit être faite et les organes doivent être pris et hachés dans le plus bref délai possible après la mort, la putréfaction diminuant ou détruisant même complètement le pouvoir vaccinant de ces organes. Aussi ne doit-on se servir que des cadavres d'animaux morts le jour même, depuis moins de vingt-quatre heures.

Le hachis obtenu de la façon que nous venons d'indiquer est recueilli avec pureté, et est mis dans un ballon stérilisé, avec un poids d'eau distillée stérilisée double de celui du hachis des organes.

Cette macération est déposée pendant vingt-quatre heures dans un endroit frais à l'abri de la lumière. On devra donc la mettre, l'été, dans une glacière. L'hiver, nous nous sommes contenté de l'exposer à la température extérieure, qui pendant nos expériences n'a guère dépassé 6° à 8° centigrades.

Il est bon d'ajouter à cette macération un peu d'essence d'ail, ou de moutarde, ou de chloroforme, ou bien encore quelques fragments de thymol, substances qui ne paraissent

avoir aucune action sur les toxines microbiennes, tout en s'opposant à la putréfaction.

Au bout de vingt-quatre heures, cette macération est filtrée sur un linge fin, et le résidu solide est exprimé fortement au moyen d'une presse à main. Le liquide épais, trouble, rougeâtre, ainsi obtenu est ensuite filtré sur du papier Chardin.

Cette première filtration sur papier retient les particules solides en suspension dans le liquide qui, sans cette précaution, obstrueraient les pores de la bougie filtrante et rendraient ainsi toute filtration impossible. Cette première opération n'empêche d'ailleurs pas la filtration à travers la bougie Chamberland ou d'Arsonval d'être extrêmement lente, puisque, sous une pression d'une atmosphère, trente-six à quarante-huit heures sont nécessaires pour filtrer environ 150 grammes de macération. Aussi est-il indispensable d'ajouter à la macération versée dans le récipient qui surmonte la bougie filtrante quelques cristaux de thymol destinés à empêcher la putréfaction du liquide.

La filtration à travers les bougies Chamberland ou d'Arsonval donnent un liquide limpide, transparent, rosé, assez épais, moussant à la moindre agitation.

Il convient d'utiliser ce liquide le plus tôt possible après la filtration. On doit en tous cas, en attendant de l'utiliser, le laisser dans l'appareil filtreur, où il ne court aucun risque de se contaminer ni de se putréfier, et déposer cet appareil dans un endroit frais, dans une glacière, à l'abri de la lumière.

Lorsqu'on veut employer ce filtrat pour la vaccination, on enlève la bougie filtrante, et on le verse dans une capsule de platine stérilisée, où on le puise avec la seringue.

Dose de l'injection vaccinale. — Nous avons commencé par injecter à nos lapins 10 cc. de ce filtrat, et nous nous sommes efforcé de diminuer la dose de cette injection vaccinale; mais il nous a été aussi impossible de diminuer cette dose qu'il nous l'a été de rapprocher de la date de la vaccination celle de l'inoculation virulente d'épreuve.

Ainsi, lorsque, dans l'expérience portant sur les lapins 12, 13, 14 et 15, nous avons voulu abaisser la dose de l'injection

vaccinale à 8, 5 et 3 cc., nous n'avons réussi qu'à retarder la mort, lorsque trois jours après nous avons inoculé à ces animaux 1 cc. d'un liquide très virulent, puisque le témoin (lapin 15) a succombé de un à trois jours avant les lapins vaccinés.

Effets immédiats produits par la vaccination. — La vaccination n'a jamais déterminé chez nos animaux l'élévation de température que produit chez le lapin l'inoculation des cultures virulentes du pneumocoque ; elle a du moins déterminé chez eux l'apparition de quelques-uns des phénomènes qui suivent généralement cette inoculation virulente.

Le lendemain de l'injection vaccinale, le lapin paraît en effet abattu ; il mange peu, reste blotti dans un coin de sa cage, et a généralement une diarrhée plus ou moins abondante.

Ces phénomènes pathologiques sont d'ailleurs moins marqués que dans l'infection pneumonique ; ils sont passagers, et, d'habitude, dès le surlendemain, le lapin a repris son appétit normal, la diarrhée a disparu, et l'abattement s'est dissipé. Ce sont là en somme les symptômes très atténués et apyrétiques de l'infection pneumonique chez le lapin.

Époque d'apparition de l'immunité. — Lorsque, après cette injection vaccinale et la disparition des phénomènes qui l'ont suivie, on inocule à ces lapins une culture très virulente du pneumocoque, on observe une recrudescence *fébrile* de ces mêmes phénomènes, qui seront d'autant plus graves et s'accompagneront d'une élévation d'autant plus grande de la température que le liquide inoculé sera plus virulent, sa dose plus forte, et la date de l'inoculation virulente plus rapprochée de l'injection vaccinante.

Aussi nos lapins 12, 13 et 14, qui avaient reçu une dose insuffisante de liquide vaccinal, et chez lesquels nous avions éprouvé l'immunité au bout de trois jours par l'inoculation sous-cutanée de 1 cc. d'une émulsion d'organes broyés de souris morte d'infection pneumonique ; aussi, disons-nous, ces lapins ont-ils succombé à l'inoculation virulente.

Ils ont succombé de un à trois jours après le témoin (lapin 15) ; chez eux, la vaccination était donc incomplète, et

cela pour deux raisons : parce que l'inoculation virulente a suivi de trop près l'injection vaccinale, et parce que la dose de cette dernière était insuffisante.

Il est à remarquer pourtant que le degré d'immunité relative de ces animaux n'était nullement en rapport direct de la dose de l'injection vaccinale, puisque le lapin 13, qui avait reçu 8 cc. de vaccin est mort trois jours après l'injection virulente et un jour après le témoin, tandis que les lapins 13 et 14, qui n'avaient reçu que 5 cc. et 3 cc. de vaccin, ont succombé tous deux cinq jours après l'inoculation virulente et trois jours après le témoin.

Nous verrons même que parfois l'action virulente de l'inoculation d'épreuve semble s'ajouter à l'action toxique du vaccin pour déterminer la mort des lapins incomplètement vaccinés, et, dans une série de nos expériences, ces derniers ont succombé avant le témoin et d'autant plus rapidement que la dose de l'injection vaccinale avait été plus considérable.

Lorsque l'animal a reçu une dose suffisante de vaccin (10 cc.) et que l'inoculation virulente est faite après un laps de temps suffisant (quatre jours après l'injection vaccinale), les phénomènes pathologiques consécutifs à cette inoculation virulente, et que nous avons signalés plus haut, disparaissent rapidement, et en deux ou trois jours l'animal est complètement rétabli.

Si l'on garde ces lapins vaccinés et qu'on répète sur eux, à intervalles variables, les inoculations virulentes, les phénomènes pathologiques auxquels elles donnent lieu s'atténuent d'autant plus que ces inoculations sont plus fréquentes et qu'elles sont faites à des intervalles plus rapprochés.

Aussi l'inoculation sous-cutanée de 1 cc. d'une émulsion d'organes virulents de souris morte d'infection pneumonique finit-elle, lorsqu'on la répète tous les huit jours, par ne plus déterminer chez ces animaux aucune réaction.

Les lapins ainsi vaccinés sont doués d'une résistance tout à fait remarquable à l'égard de l'infection pneumonique, puisqu'ils résistent à une inoculation virulente qui tue les témoins en moins de vingt-quatre heures. Nos lapins 2 et 8 ont même supporté, moins d'un mois après la vaccination, et

dix jours après l'inoculation sous-cutanée de 1 cc. d'une émulsion d'organes broyés de souris tuée par le pneumocoque, une inoculation dans la veine marginale de l'oreille de 1 demi-cc. de sang d'un lapin qui avait succombé en vingt-quatre heures à l'infection pneumonique. Bien plus, ces animaux ont supporté sans aucune réaction cette inoculation, dont nous n'avons pas besoin de faire remarquer l'extrême virulence.

Cette immunité des animaux vaccinés paraît de plus être assez durable, puisque ces mêmes lapins 2 et 8, après être restés plus d'un mois, du 21 décembre 1891 au 23 janvier 1892, sans subir aucune inoculation virulente, ont reçu une nouvelle inoculation virulente qui a tué le témoin (lapin 18) en quarante-huit heures, alors qu'ils n'en ont ressenti que quelques troubles légers et passagers.

Nos expériences sont de date trop récente pour que nous puissions indiquer la durée maxima de l'immunité de nos lapins vaccinés : nous la signalerons lorsque le temps nous aura permis de faire cette constatation.

Cette première série d'expériences nous permet donc de poser les conclusions suivantes :

1° La septicémie pneumonique détermine, dans le sang, les viscères et les tissus des lapins qui succombent à cette septicémie, la formation d'une substance de nature indéterminée, soluble dans l'eau et qu'on retrouve dans le produit de filtration de la macération des viscères et tissus des lapins qui ont succombé à l'infection pneumonique;

2° L'injection de ce filtrat à la dose de 10 cc. dans les veines de lapins sains détermine d'abord une maladie légère et passagère, puis, au bout de quatre jours, les rend réfractaires à l'inoculation intra-veineuse ou sous-cutanée de doses considérables de pneumocoques très virulents;

3° La vaccination ainsi obtenue est d'une efficacité remarquable et persiste un mois au moins.

Une observation prolongée de nos lapins vaccinés pourra seule nous permettre de fixer ultérieurement la durée de la persistance de l'immunité de ces lapins.

EXPÉRIENCES

Lapin n° 2, pèse 2517 grammes.

17 *novembre* 1891. — Injection, dans la veine marginale de l'oreille, de 10 cc. de filtrat d'organes broyés d'un lapin mort le 15 novembre à la suite d'une inoculation d'une culture virulente du pneumocoque, et dont le sang contenait une grande quantité de pneumocoques.

18 *novembre* 1891. — Température, 39°,3.

23 *novembre*. — Reçoit sous la peau du ventre une injection d'un cc. d'une émulsion dans du bouillon d'organes broyés d'une souris tuée en douze heures par le pneumocoque (témoin n° 5).

24 *novembre*. — Température, 30°,3.

26 *novembre*. — Température, 39°,6.

30 *novembre*. — Pèse 2424 grammes. — Reçoit sous la peau (témoin n° 10) un cc. d'une injection virulente de même provenance que celle qu'il avait reçue le 23 novembre.

2 et 11 *décembre*. — Cette même injection est renouvelée sans que jamais la température dépasse 39° le soir, alors que les témoins (lapins 11 et 15) succombent en deux jours.

21 *décembre*. — Reçoit dans la veine marginale de l'oreille une injection d'un demi-cc. de sang de lapin tué par le pneumocoque.

Cette injection n'est suivie d'aucun effet pathologique.

23 *janvier*. — Il reçoit de nouveau une injection sous-cutanée d'une culture de pneumocoque datant de vingt-quatre heures.

5 *février*. — Injection, dans la veine marginale de l'oreille, d'un cc. de culture de pneumocoque datant de vingt-quatre heures.

Pendant les cinq jours qui ont suivi chacune de ces inoculations, la température n'a jamais dépassé 39°,3. L'animal a continué à se bien porter, sans perte d'appétit ni diarrhée, et son poids était de 2560 grammes le 26 janvier.

La température s'est élevée, à la suite de ces inoculations, à 37°,5 le 24 janvier; 37°,3 le 25 janvier; 37°,5 le 26 janvier; 39°,3 le 6 février; 38° le 8 février; 38° le 9 février; 39°,2 le 10 février.

Lapin n° 8, pèse 2060 grammes.

28 *novembre* 1891. — Injection, dans la veine marginale de l'oreille, de 10 cc. du produit de la filtration des organes du lapin témoin n° 5, mort le 24 novembre.

Il supporte cette injection sans aucun malaise apparent.

3 *décembre*. — Inoculation sous-cutanée d'un cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris tuée en douze heures par le pneumocoque, (témoin n° 11).

11 *décembre*. — Inoculation sous-cutanée d'un cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris tuée en douze heures par le pneumocoque (témoin n° 15).

21 *décembre*. — Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un demi-cc. de sang du lapin témoin n° 18, mort d'infection pneumonique.

23 *janvier* 1892. — Injection sous-cutanée d'un cc. de culture de pneumocoque, datant de vingt-quatre heures. — La température a été de 39°,3 le 24 janvier; 37°,2 le 25 janvier; 37°,3 le 26 janvier.

5 *février*. — Inoculation dans la veine marginale de l'oreille d'un cc. de culture de pneumocoque datant de vingt-quatre heures. — La température s'est élevée les jours suivants à 39°,5 le 6 février; 40°,5 le 8 février; 39°,4 le 9 février; 39° le 10; puis l'animal s'est complètement rétabli, et son poids était de 1990 grammes le 26 janvier.

Lapin n° 12, pèse 2780 grammes.

8 *décembre* 1891. — Injection, dans la veine marginale de l'oreille, de 8 cc. du filtrat de la macération des organes broyés du lapin témoin n° 11, mort le 4 décembre.

11 *décembre*. — Inoculation sous-cutanée d'un cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris tuée par le pneumocoque (témoin n° 15).

14 *décembre*. — Mort.

A l'autopsie : rate grosse. — Œdème sous-cutané considérable. — Grande quantité de pneumocoques encapsulés dans le sang du cœur.

Lapin n° 13, pèse 2380 grammes.

8 *décembre* 1891. — Injection, dans la veine marginale de l'oreille, de 5 cc. du même filtrat que le lapin n° 12.

11 *décembre*. — Même inoculation virulente sous-cutanée que le lapin n° 12 et que le témoin n° 15.

Il devient malade; perte de l'appétit et des forces, diarrhée très abondante.

16 *décembre*. — Mort.

A l'autopsie : rate volumineuse. — Fort œdème sous-cutané. — Très peu de pneumocoques dans le sang du cœur.

Lapin n° 14, poids 1980 grammes.

8 *décembre* 1891. — Injection dans la veine marginale de l'oreille de 3 cc. du même filtrat que les lapins n°s 12 et 13.

11 *décembre*. — Même inoculation virulente sous-cutanée que ces lapins et que le témoin n° 15.

Les jours suivants, il présente les mêmes phénomènes généraux que le lapin n° 13.

16 *décembre*. — Mort.

Mêmes lésions que le lapin n° 13. — Très peu de pneumocoques dans le sang du cœur.

Lapin n° 32, poids 2160 grammes.

12 *janvier*. — Injection, dans la veine marginale de l'oreille, de 10 cc.

du filtrat de la macération des organes broyés du lapin n° 27, mort le 9 janvier.

Le lendemain, l'animal perd l'appétit, qu'il reprend le surlendemain même de cette injection vaccinante. — Températures : 13 janvier, 37°,4; 14 janvier, 37°,2; 16 février, 37°,4.

16 *janvier*. — Inoculation virulente sous-cutanée d'un cc. d'une émulsion d'organes de souris tuée par le pneumocoque. — Température : 38°,8 (cinq heures après l'inoculation virulente).

Les jours suivants, il continue à manger, mais a une diarrhée abondante, qui cesse dès le 20 janvier.

Le lapin n° 35 témoin de cette expérience succombe le 17 janvier. — Températures : 17 janvier, 38°,6; 18 janvier, 39°; 19 janvier, 37°,4; 20 janvier, 37°,8; 21 janvier, 37°; 22 janvier, 38°,2.

23 *janvier*. — Injection sous-cutanée d'un cc. d'une culture pure de pneumocoque âgée de vingt-quatre heures et provenant, après réensemencements quotidiens, du lapin témoin n° 35, mort le 17 janvier. — Température : 38°.

Aucune réaction. — L'animal pèse 2080 grammes le 26 janvier. — Températures : 24, 25 et 26 janvier, 37°,5.

29 *janvier*. — Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un quart de cc. de culture virulente de pneumocoque, âgée de 24 heures, et provenant du lapin n° 35.

Le témoin n° 37 succombe le 31 janvier, alors que ce lapin n'a qu'une réaction très faible.

4 *février*. — Injection dans la veine de l'oreille de 1 cc. de culture de pneumocoque âgée de vingt-quatre heures et provenant, après réensemencements quotidiens, du lapin n° 37, mort le 31 janvier.

16 *février*. — Inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris tuée par le pneumocoque.

Aucune réaction appréciable.

Le témoin n° 45 succombe en moins de vingt-quatre heures.

Poids, 2320 grammes le 6 février.

Du 30 janvier au 10 février la température a oscillé entre 38°,5 et 39°,5.

Lapin n° 33, poids, 1870 grammes.

12 *janvier*. — Injection, dans la veine marginale de l'oreille; de 10 cc. du même filtrat que celui injecté le même jour au lapin n° 32. — Températures : 13 janvier, 37°,8; 14 janvier, 38°,8; 15 janvier, 38°,8.

16 et 23 *janvier* et 4 *février*. — On éprouve son immunité en lui inoculant les mêmes doses, les mêmes liquides virulents que ceux inoculés au lapin n° 32.

Il ne réagit que faiblement et passagèrement à ces inoculations virulentes d'épreuve, et ne présente guère qu'une légère diarrhée avec perte d'appétit le lendemain de l'inoculation. — Températures : 16 jan-

vier, 38°,5; 17 janvier, 39°,4; 18 janvier, 38°,7; 19 janvier, 38°,5; 20 janvier, 39°,6; 21 janvier, 38°,4; 22 janvier, 38°,6; 23 janvier, 38°.3; 24 janvier, 38°,8; 25 janvier, 38°,2; 26 janvier, 38°,3.

Son poids s'est accru de 1 870 grammes à 1 980 grammes (26 janvier), et 2300 grammes (6 février). — Températures : 4 février, 39°,8; 5 février et jours suivants, de 38°,6 à 39°,4.

9 *février*. — Sacrifié par saignée des carotides.

Lapin n° 34, poids 2020 grammes.

12 *janvier*. — Injection dans la veine de l'oreille de 10 cc. du même filtrat que celui injecté le même jour à dose égale aux lapins nos 32 et 33.

Diarrhée légère les jours suivants.

16 et 23 *janvier*. — On éprouve son immunité en lui inoculant sous la peau les mêmes doses des même liquides virulents que ceux inoculés aux lapins 32 et 33.

Il réagit aussi faiblement que ces derniers. — Températures : 13 janvier, 37°,5; 14 janvier, 37°,5; 15 janvier, 37°,6; 16 janvier, 38°,4; 17 janvier, 38°,6; 18 janvier, 38°,4; 19 janvier, 37°,1; 20 janvier, 37°,8; 21 janvier, 37°; 22 janvier, 37°,4; 23 janvier, 37°; 24 janvier, 38°; 25 janvier, 37°; 26 janvier, 37°.

26 *janvier*. — Sacrifié par saignée des carotides. — Son poids avait légèrement diminué et n'était plus que de 1 650 grammes le 26 janvier.

(Voir le tableau, p. 212.)

IV. — VACCINATION PAR LES CULTURES FILTRÉES

Les expériences précédentes nous ont appris que les organes, tissus et humeurs des lapins morts de septicémie pneumonique renfermaient une substance soluble dans l'eau, mais de nature encore indéterminée. La macération de ces organes et tissus débarrassée par la filtration des microbes vivants conférait aux lapins qui en recevaient 10 cc. dans les veines une immunité remarquable et assez longtemps persistante contre l'inoculation de doses même fortes de pneumocoques très virulents.

Cette substance vaccinante semblait donc bien avoir été produite dans l'organisme des animaux infectés par les pneumocoques qui s'y étaient développés.

Il était donc *a priori* très vraisemblable que tout milieu dans lequel le pneumocoque a vécu dût renfermer cette substance vaccinante. Cela nous a donc conduit à débarrasser

Vaccination par les organes broyés et filtrés de lapins tués par le pneumocoque.

LAPINS en EXPÉRIENCE.	INJECTION VACCINANTE.		INJECTION VIRULENTE.		ÉPOQUE de l'épreuve de la VACCINATION.	SURVIE.	MORT.	LAPINS TÉMOINS.	INJECTION VIRULENTE.		DATE de la MORT.
	Date.	Dose.	Date.	Dose.					Date.	Dose.	
N° 2.	17 nov.	10 cc.	23 nov.	1 cc.	6e jour.	—		N° 5.	23 nov.	1 cc.	24 nov.
N° 8.	28 nov.	10 cc.	2 déc.	—	4e —	—		N° 11.	2 déc.	—	4 déc.
N° 12.	8 déc.	8 cc.	11 déc.	—	3e —		14 déc.	N° 15.	11 déc.	—	13 déc.
N° 13.	8 déc.	5 cc.	11 déc.	—	3e —		16 déc.				
N° 14.	8 déc.	3 cc.	11 déc.	—	3e —		16 déc.				
N° 32.	12 janv.	10 cc.	16 janv.	—	4e —	—		N° 35.	16 janv.	—	17 janv.
N° 33.	12 janv.	10 cc.	16 janv.	—	4e —	—					
N° 34.	12 janv.	10 cc.	16 janv.	—	4e —	—					

par la filtration les cultures des pneumocoques vivants qu'elles renferment, et à rechercher si l'injection de ce filtrat au lapin ne pouvait le vacciner.

On avait depuis longtemps déjà remarqué que les cultures mortes du pneumocoque possédaient cette propriété vaccinante : on attendait leur mort, et vingt jours environ après leur ensemencement, on les injectait au lapin.

Les progrès de la technique bactériologique nous permettent actuellement d'opérer plus rapidement et plus sûrement, et la filtration à l'aide des bougies filtrantes de Chamberland ou de d'Arsonval nous a permis d'étudier comparativement les propriétés vaccinantes de ces cultures soit vivantes, soit après la mort des pneumocoques qui s'y étaient développés.

Technique. — Il est de toute nécessité, avant d'utiliser pour ces essais de vaccination les cultures du pneumocoque dans le bouillon nutritif, de vérifier leur pureté par l'examen microscopique, et surtout par le repiquage de ces cultures sur des tubes de gélose inclinés dès le lendemain de l'ensemencement du bouillon.

On doit, en outre, vérifier par ces repiquages sur gélose la vitalité de ces cultures ou leur non-vitalité avant de les filtrer.

Il est enfin absolument indispensable de spécifier, dans chaque série de vaccinations, non seulement l'âge de la culture qu'on emploie, mais encore et surtout le degré de sa génération et la température à laquelle on l'a exposée, car de ces deux dernières conditions dépendent le succès ou l'inefficacité de la vaccination.

Toutes nos cultures ont été maintenues, à l'étuve, à la température constante de 37°, et nous avons indiqué dans les divers cas les surchauffages que parfois nous leur avons fait subir.

Nous n'avons rien à ajouter à ce que nous avons dit dans le chapitre précédent sur la technique de la filtration et de l'injection de la macération des organes hachés.

Les cultures ont été filtrées, et le filtrat a été inoculé avec les mêmes précautions et en suivant la même technique.

Enfin, nous avons encore ici pratiqué les inoculations virulentes d'épreuve avec la même émulsion très virulente d'organes de souris mortes de septicémie pneumonique. Nous l'avons injectée à des doses semblables sous la peau et à une époque plus ou moins rapprochée de la date de l'injection vaccinante.

Résultats des expériences. — L'injection dans la circulation veineuse du lapin de cultures pures du pneumocoque lancéolé, débarrassées par la filtration des microbes vivants ou morts qu'elles contiennent peut, au bout d'un laps de temps déterminé pour une certaine dose de cette injection, vacciner les lapins contre l'inoculation sous-cutanée de doses mortelles de pneumocoques très virulents.

Cette vaccination par l'injection des cultures filtrées ne peut néanmoins être obtenue que dans certaines conditions bien déterminées.

L'âge de la culture employée n'a aucune influence ni sur l'efficacité de la vaccination, ni sur la rapidité de la production de l'immunité, puisque nous avons pu rendre des animaux réfractaires, quatre jours après la vaccination, avec des cultures de dix jours aussi bien qu'avec des cultures d'un jour.

C'est assez dire que la vaccination peut aussi bien s'obtenir avec des cultures vivantes, puisque nos cultures ne conservaient pas leur végétabilité au delà du troisième jour après leur ensemencement.

La virulence de la culture morte ou vivante employée comme vaccin a une influence considérable sur l'efficacité de la vaccination. Aussi obtient-on facilement une immunité solide et durable avec des cultures de première ou de quatrième génération, alors que l'on échoue presque toujours si l'on emploie des cultures de dixième génération. L'efficacité de la vaccination et sa stabilité sont donc en raison inverse du degré de génération des cultures utilisées comme vaccins.

Le degré de la virulence des cultures n'est pas la seule condition indispensable de l'efficacité de la vaccination. *On doit également attribuer une influence prépondérante au chauffage des cultures.*

En effet, des cultures très virulentes de première génération qui n'ont pas été chauffées peuvent ne pas vacciner, alors que des cultures peu virulentes de dixième génération chauffées pendant trois heures à 60° C. sont capables de conférer au lapin une immunité très solide.

Nos expériences nous ont montré d'ailleurs qu'on doit accorder une importance égale à la virulence et au chauffage des cultures dans l'efficacité de la vaccination.

L'immunité des lapins qui ont reçu dans la veine de l'oreille une injection de cultures virulentes chauffées puis filtrées ne peut guère être obtenue que par l'injection de 10 cc. de ces cultures, et n'est sûrement atteinte que le quatrième jour après cette injection, bien qu'une fois nous ayons pu l'obtenir dès le troisième jour, avec une injection vaccinante de 7 cc. Mais c'est là une exception.

L'immunité obtenue dans ces conditions est solide et persistante, puisque nos lapins vaccinés ont supporté sans troubles graves des inoculations virulentes qui tuaient parfois les témoins en moins de vingt-quatre heures. Ces inoculations virulentes renforcent l'immunité, et les lapins vaccinés supportent la deuxième ou la troisième de ces inoculations faites chaque semaine sans présenter aucun phénomène pathologique.

Lorsque, au contraire, on emploie des cultures peu virulentes, sans chauffage préalable, ou même insuffisamment chauffées; lorsque la dose de vaccin est inférieure à 10 cc. et que l'inoculation virulente d'épreuve est pratiquée moins de quatre jours après l'injection vaccinante, on n'obtient que des résultats presque toujours négatifs, incomplets ou nuls.

Les lapins ainsi vaccinés meurent presque constamment soit en même temps que le témoin, soit le plus souvent après lui, soit, dans quelques cas, même avant lui. L'injection vaccinante semble, dans ce dernier cas, ajouter ses effets toxiques atténués à ceux de l'inoculation virulente d'épreuve pour amener plus rapidement la mort de l'animal.

Le tableau suivant nous montrera l'importance de la viru-

lence et du chauffage des cultures employées comme vaccins sur l'efficacité de la vaccination :

EXPÉRIENCES POSITIVES.				
LAPINS.	AGE de la culture.	NOMBRE de ses générations.	CHAUFFÉES.	NON CHAUFFÉES.
N° 6	4 jours.	1re	1 h. à 60°	
N° 7	3 —	1re	1 h. 1/2 à 60°	
N° 9	3 —	1re	—	
N° 41	1 —	10e	3 h. à 60°	
N° 50	2 —	2e	—	
N° 51	2 —	2e		Non chauff.
N° 53	10 —	10e	3 h. à 60°	
EXPÉRIENCES NÉGATIVES.				
LAPINS.	AGE de la culture.	NOMBRE de ses générations.	CHAUFFÉES.	NON CHAUFFÉES.
N°s 26, 27, 28	1 jour.	1re	1 h. à 50°	
N°s 30, 31	4 —	7e	3 h. à 50°	
N° 42	1 —	10e		Non chauff.
N° 43	2 —	10e		Non chauff.
N° 44	2 —	10e	3 h. à 60°	
N° 52	10 —	10e		Non chauff.

CONCLUSIONS. — 1° On peut conférer au lapin une immunité solide et persistante contre l'infection pneumonique par l'injection de cultures filtrées de pneumocoques, vivantes ou non.

2° On n'obtiendra sûrement cette vaccination qu'en employant des cultures virulentes et chauffées pendant trois heures à 60° avant la filtration.

3° La dose de l'injection vaccinante doit être de 10 cc.

4° L'immunité n'apparaît guère que quatre jours après la vaccination.

EXPÉRIENCES

Lapin n° 6, poids 2500 grammes.

24 *novembre* 1891. — Injection, dans la veine de l'oreille, de 10 cc. de culture filtrée.

Cette culture était à la première génération : elle avait été ensemencée directement avec le sang du cœur d'une souris morte d'infection pneumonique le 19 novembre. Elle avait été maintenue du 19 au 23 novembre à l'étuve à 37°.

Le 23 novembre, elle avait été exposée pendant une heure à 60° (le réensemencement avait démontré qu'elle était morte avant ce surchauffage), puis on l'avait filtrée.

30 *novembre*. — Inoculation sous-cutanée d'un demi cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris morte de septicémie pneumonique (témoin n° 10).

Des inoculations virulentes de même nature sont pratiquées de nouveau à la dose d'un demi-cc. :

Le 2 décembre (témoin n° 11) ; le 11 (témoin n° 15).

19 *décembre*. — Ce lapin est sacrifié par section du bulbe, et ses organes et tissus sont mis à macérer pour des essais de guérison (lapins n°s 19 et 20). Il pesait alors 2300 grammes.

Lapin n° 7, poids 2335 grammes.

28 *novembre* 1891. — Injection, dans la veine de l'oreille, de 10 cc. de culture filtrée.

Cette culture était à la première génération ; elle avait été ensemencée directement avec le sang du cour du lapin témoin n° 5, mort le 24 novembre. Elle avait été maintenue à l'étuve à 37° du 24 au 27 novembre. Le réensemencement avait alors démontré qu'elle avait perdu sa végétabilité.

Le 27 *novembre* elle est portée, pendant 1 h. 1/2, à 60° ; puis elle est filtrée et inoculée le 28 novembre.

2 *décembre*. — Inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. d'une émulsion d'organes broyés de souris morte de septicémie pneumonique (témoin n° 11).

Nouvelles injections virulentes de même nature pratiquées sous la peau : le 11 *décembre*, à la dose d'un demi cc. (témoin n° 15) : le 21, à la dose d'un demi-cc. (témoin n° 18).

Lapin n° 9, poids 1950 grammes.

29 *novembre* 1891. — Injection veineuse de 7 cc. d'une culture filtrée du pneumocoque sur sérum de sang de bœuf liquide stérilisé par chauffages discontinus.

Cette culture était à la première génération. Sa provenance était la

même que la culture dans le bouillon nutritif qui a servi à vacciner le lapin nº 7; elle a été maintenue pendant le même temps aux mêmes températures de 37°, puis de 60°, et a été filtrée le même jour.

2 *décembre*. — Même dose de la même inoculation que celle faite au lapin nº 7 (témoin nº 11).

Nouvelles inoculations virulentes de même nature pratiquées sous la peau : le 11 *décembre* à la dose d'un demi-cc. (témoin nº 15); le 21 à la dose d'un demi-cc. (témoin nº 18).

27 *décembre*. — Sacrifié pour servir à immuniser les lapins nºs 22, 24 et 25.

Lapin nº 26, poids 1 800 grammes.

4 *janvier*. — Injection veineuse de 5 cc. d'une culture filtrée après chauffage à 50° pendant une heure.

Cette culture était à la première génération. Elle provenait d'un ensemencement du sang du lapin nº 37, mort le 31 décembre.

Températures : le 4 janvier, 37°; le 5, 38°,4; le 6, 37°,3; le 7, 37°,7.

7 *janvier*. — Inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. d'une émulsion d'organes de souris morte de septicémie pneumonique (témoin nº 29).

8 *janvier*. — Température : 39°,5 diarrhée; le 9, 38°, 4 : la diarrhée cesse; le 10, 38°; le 11, mort. Rate peu volumineuse. Absence de pneumocoques dans le sang du cœur constatée par le microscope et les cultures.

Lapin nº 27, poids 2 320 grammes.

4 *janvier*. — Injection veineuse de 8 cc. de la même culture chauffée que celle inoculée au lapin nº 26.

Température, 39°.

5 *janvier*. — Température, 38°; le 6, 38°,6; le 7, 38°,5. — Inoculation virulente sous-cutanée de la même nature et à la même dose que celle faite au lapin nº 26 et au témoin nº 29.

8 *janvier*. — Température, 38°,7, diarrhée.

9 *janvier*. — Mort le matin à huit heures. Rate légèrement tuméfiée. Infiltration séro-purulente sous-cutanée. Exsudat fibrino-purulent du péritoine. Hépatisation du lobe inférieur du poumon droit. Pneumocoques dans le sang du cœur et dans les exsudats sous-cutané et péritonéal.

Lapin nº 28, poids 2 410 grammes.

4 *janvier*. — Injection veineuse de 10 cc. de la même culture chauffée que celle inoculée aux lapins nºs 26 et 27.

Température, 38°,7.

5 *janvier*. — Température, 38°,5; le 6, 38°,7.

7 *janvier*. — Température, 38°,3. Injection virulente sous-cutanée de la même nature et à la même dose que celle faite aux lapins nºs 26 et 27 et au témoin nº 29.

8 *janvier*. — Température, 41°,1.

Le 9 *janvier*, mort à deux heures du soir, après le lapin n° 27. Rate grosse. Œdème sous-cutané très étendu. Très grande quantité de leucocytes, mais peu de pneumocoques dans le sang du cœur.

Lapin n° 30, poids 2020 grammes.

12 *janvier*. — Injection intra-veineuse de 10 cc. d'une culture pure de pneumocoques.

Cette culture était une 7e génération d'une culture ensemencée le 31 décembre avec le sang du cœur du témoin n° 21.

Maintenue à l'étuve à 37° du 7 au 11 janvier, elle a été portée, le 11 janvier, pendant trois heures, à 50°, puis filtrée, et enfin inoculée le lendemain.

13 *janvier*. — Température, 37°,5; le 14, 37°,6; le 15, 37°,8; le 16, 39°. Inoculation sous-cutanée d'un cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris morte de septicémie pneumonique (témoin n° 35).

Du 17 au 23 *janvier* sa température oscille entre 38°,5 et 39°,7.

24 *janvier*. — *Mort*. Sous la peau du ventre, abcès assez étendu, non ouvert à l'extérieur. Autour de cette collection purulente, infiltration séro-purulente très étendue. Ascite contenant des flocons fibrineux épais. Rate un peu tuméfiée.

Pneumocoques dans le pus de l'abcès, la sérosité de l'œdème, et le liquide de l'ascite (exam. microsc. et cultures). Le sang du cœur renferme une grande quantité de leucocytes, mais pas de pneumocoques. La gélose et le bouillon ensemencés avec ce sang sont d'ailleurs demeurés stériles.

Lapin n° 31, poids 2210 grammes.

12 *janvier*. — Injection, dans la veine de l'oreille, de 10 cc. de la même culture que celle injectée le même jour du lapin n° 30.

13 *janvier*. — Température, 38°,1; le 14, 38°,2; le 15, 37°,5; le 16, 37°,5. Inoculation sous-cutanée d'un cc. du même liquide virulent que celui inoculé au lapin n° 31 et au témoin n° 35.

17 *janvier*. — Température, 37°. Diarrhée abondante, perte de l'appétit.

18 *janvier*. — Mort à neuf heures du matin. Poids : 1950 grammes. Œdème sous-cutané très étendu. Rate tuméfiée. Le sang du cœur renferme une grande quantité de leucocytes, mais pas de pneumocoques; les tubes de gélose et de bouillon ensemencés avec ce sang sont d'ailleurs demeurés stériles. Dans la sérosité de l'œdème sous-cutané, au contraire, grande quantité de pneumocoques.

Lapin n° 41, poids 2490 grammes.

11 *février*. — Température, 38°,2.

12 *février*. — Injection, dans la veine de l'oreille, de 10 cc. d'une culture [1] chauffée, âgée de vingt-quatre heures.

13 *février*. — Température, 38°,2 ; le 14, 38°,8 ; le 15, 39°.

16 *février*. — A onze heures du matin, inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris morte de septicémie pneumonique (témoin n° 45).

A cinq heures du soir, température, 39°,5.

17 *février*. — Température, 40°,5, diarrhée ; le 18, 39°,3, pas de diarrhée ; le 19, 39°,3 ; le 20, 38°,3, guérison. Poids : 2 280 grammes.

Lapin n° 42, poids 1 910 grammes. Température, 38°,1 le 11 février.

12 *février*. — Injection dans le sang de 10 cc. de la même culture de 24 heures que celle injectée au lapin n° 41, mais sans chauffage préalable.

13 *février*. — Température, 38°,4 ; le 14, 38°,7 ; le 15, 38°,4.

16 *février*. — A onze heures du matin, même dose de la même inoculation virulente qu'au lapin n° 41 et au témoin n° 45.

A cinq heures du soir, température, 39°,3.

17 *février*. — Température, 39°,1, diarrhée ; le 18, 39°,3, diarrhée ; le 19, 40°, diarrhée ; le 20, 38°,3. Meurt dans la soirée. Poids : 1 620 grammes. Œdème sous-cutané très étendu. Rate volumineuse. Pneumocoques constatés (microscope et cultures) dans la sérosité de l'œdème et dans le sang du cœur.

Lapin n° 43, poids 1 880 grammes. Température, 37°,4, le 11 février.

12 *février*. — Injection dans le sang de 10 cc. de la même culture que celle injectée au lapin n° 41, mais âgée de quarante-huit heures et filtrée sans chauffage préalable.

13 *février*. — Température, 38°,3 ; le 14, 37° ; le 15, 37°,2, pas de diarrhée, perte d'appétit.

1. Cette culture provenait, après réensemencements quotidiens, d'une culture ensemencée le 31 janvier avec le sang du cœur du témoin n° 37. C'était donc une 10e génération.

Cette culture à la 10e génération a été semée le 10 février dans six flacons d'Erlenmayer maintenus à l'étuve à 37° et divisés en 3 séries :

1re série, filtrée le 11 février après séjour de vingt-quatre heures à l'étuve à 37° et injectée aux lapins nos 41 et 42 ;

2e série, filtrée le 12 février après séjour de vingt-quatre heures à l'étuve à 37° et injectée aux lapins nos 43 et 44 ;

3e série, filtrée le 21 février, après séjour de neuf jours à l'étuve à 37° et injectée aux lapins nos 52 et 53.

Dans chacune de ces trois séries, l'un des flacons d'Erlenmayer était chauffé pendant trois heures à 60° (lapins nos 41, 44 et 52) ; l'autre était injecté après filtration, sans chauffage préalable (lapins nos 42, 43 et 53).

Les cultures des deux premières séries étaient encore vivantes au moment de la filtration ; celles de la 3e série étaient mortes trois jours après leur ensemencement.

16 *février*. — A onze heures du matin, même dose de la même inoculation virulente sous-cutanée qu'au lapin n° 41 et au témoin n° 45.

A cinq heures du soir, température, 37°,5, diarrhée.

17 *février*. — Température, 39°,4, diarrhée.

18 *février*. — *Mort*. Poids : 1 455 grammes. Rate grosse. Œdème sous-cutané. Pneumocoques en grande quantité dans l'œdème, en très faible quantité dans le sang du cœur.

Lapin n° 44, poids 2 370 grammes. Température, 38°,4, le 11 février.

12 *février*. — Injection veineuse de 10 cc. de la même culture que celle injectée au lapin n° 41, mais âgée de quarante-huit heures et filtrée après chauffage pendant trois heures à 60°.

13 *février*. — Température, 38°,9 ; le 14, 38°,4 ; le 15, 39°,3 ; pas de diarrhée. Mange peu.

16 *février*. — A onze heures du matin, inoculation sous-cutanée d'une même dose du même liquide virulent que celui inoculé au lapin n° 41 et au témoin n° 45.

A cinq heures du soir, température, 39°,1, diarrhée.

17 *février*. — Température, 38°,1, diarrhée.

18 *février*. — *Mort*. Poids : 2 215 grammes. Œdème sous-cutané. Rate grosse. Beaucoup de pneumocoques dans l'œdème. Très peu dans le sang.

Lapin n° 50, poids 2 040 grammes.

21 *février*. — Injection veineuse de 10 cc. d'une culture âgée de quarante-huit heures, deuxième génération d'une culture semée le 18 février avec le sang du cœur du lapin n° 44.

Cette culture, qui dès le 21 février avait perdu sa végétabilité, est chauffée pendant trois heures à 60° puis filtrée.

22 *février*. — Température, 39°,2, pas de diarrhée, perte d'appétit ; le 23, 39°,2 ; le 24, 39°,3 ; le 25, 39°. Poids : 2 005 grammes.

Inoculation sous-cutanée d'un cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris morte d'infection pneumonique (témoin n° 56).

26 *février*. — Température, 39°,1 ; le 27, 38°,6 ; le 28, 38°,5 ; le 29, 38°,5 ; le 1er *mars*, 38,6, pas de diarrhée ni d'œdème sous-cutané ; guéri.

Lapin n° 51, poids 1 970 grammes.

21 *février*. — Injection veineuse de 10 cc. d'une culture de même provenance, de même génération et de même âge que celle inoculée le même jour au lapin n° 50. Cette culture n'a subi aucun chauffage préalable. Elle a perdu sa végétabilité le 21 février.

22 *février*. — Température, 38°,6, pas de diarrhée ; le 23, 38°,8 ; le 24, 38°,8 ; le 25, 38°,8. Poids : 2 050 grammes.

Inoculation sous-cutanée de la même dose des mêmes pneumocoques virulents que ceux inoculés au lapin n° 50 (témoin n° 56).

26 *février*. — Température, 39°,8, pas de diarrhée ; le 27, 39°,6, fort œdème sous-cutané ; le 28, 40° ; le 29, 40°,1 ; l'œdème s'atténue ; le 1er *mars*, 39,5.

LAPIN n° 52, poids 1 890 grammes.

21 *février*. — Injection veineuse de 10 cc. d'une culture âgée de dix jours, semée le même jour que celle inoculée au lapin n° 41, et, comme cette dernière, dixième génération de la culture ensemencée avec le sang du témoin n° 37. Cette culture avait perdu sa végétabilité dès le 13 février. Elle n'a pas été chauffée.

22 *février*. — Température, 38°,7 ; le 23, 38°,5 ; le 24, 38°,2 ; le 25, 38°,3. Poids : 1 835 grammes.

Inoculation sous-cutanée d'un cc. du même pneumocoque virulent que celui inoculé au lapin n° 50 (témoin n° 56).

26 *février*. — *Mort*. Poids : 1 700 grammes. Rate grosse. Fort œdème sous-cutané. Grande quantité de pneumocoques dans la sérosité de l'œdème et dans le sang du cœur.

LAPIN n° 53, poids 1 850 grammes,

21 *février*. — Injection veineuse de 10 cc. d'une culture de même provenance, de même âge et de même génération que celle inoculée au lapin n° 53. Elle avait perdu sa végétabilité le 13 février. Elle a été chauffée pendant trois heures à 60°.

22 *février*. — Température, 38°,4 ; le 23, 38°,2 ; le 24, 38°,5, diarrhée ; le 25, 38°,6. Poids : 1 810 grammes.

Inoculation virulente sous-cutanée d'un cc. du même pneumocoque virulent que celui inoculé au lapin n° 50 (témoin n° 56).

26 *février*. — Température, 39°,4, pas de diarrhée ni d'œdème ; le 27, 39°,8 ; le 28, 40°,1 ; le 29, 38°,8 ; le 1er *mars*, 38°,5, guéri.

(Voir le tableau, p. 223.)

V. — ÉTUDE SUR LES PROPRIÉTÉS DU SÉRUM DES LAPINS VACCINÉS

Les expériences que nous venons de relater nous démontrent que, dans certaines conditions bien déterminées, dans les milieux, soit artificiels soit naturels, où le pneumocoque virulent a vécu et s'est développé, se forme une substance capable, lorsqu'on l'injecte à une certaine dose dans les veines d'un lapin sain, de rendre l'animal réfractaire à l'inoculation de doses très élevées de pneumocoques très virulents.

Nous avons recherché si les pneumocoques virulents inoculés aux lapins ainsi vaccinés étaient détruits dans leur

Vaccination par les cultures filtrées.

LAPINS en EXPÉRIENCE.	INJECTION VACCINANTE.		INJECTION VIRULENTE.		ÉPOQUE de l'épreuve de la VACCINATION.	SURVIE.	MORT.	LAPINS TÉMOINS.	INJECTION VIRULENTE.		DATE de la MORT.
	Date.	Dose.	Date.	Dose.					Date.	Dose.	
Nº 6.	24 nov.	10 cc.	30 nov.	1/2 cc.	6e jour.	Survit.		Nº 10.	30 nov.	1/2 cc.	4 déc.
Nº 7.	28 nov.	—	2 déc.	1 cc.	4e —	—		Nº 11.	2 déc.	1 cc.	4 déc.
Nº 9.	29 nov.	7 cc.	—	—	3e —	—					
Nº 26.	4 janv.	5 cc.	7 janv.	1/2 cc.	3e —		11 janv.	Nº 29.	7 janv.	1/2 cc.	12 janv.
Nº 27.	—	8 cc.	—	—	3e —		9 janv.				
Nº 28.	—	10 cc.	—	—	3e —		9 janv.				
Nº 30.	12 janv.	—	16 janv.	1 cc.	4e —		24 janv.	Nº 35.	16 janv.	1 cc.	17 janv.
Nº 31.	—	—	—	—	4e —		18 janv.				
Nº 41.	12 févr.	—	16 févr.	1/2 cc.	4e —	—		Nº 45.	16 févr.	1/2 cc.	17 févr.
Nº 42.	—	—	—	—	4e —		20 févr.				
Nº 43.	—	—	—	—	4e —		18 févr.				
Nº 44.	—	—	—	—	4e —		18 févr.				
Nº 50.	21 févr.	—	25 févr.	1 cc.	4e —	—		Nº 56.	25 févr.	1 cc.	26 févr.
Nº 51.	—	—	—	—	4e —	—					
Nº 52.	—	—	—	—	4e —		26 févr.				
Nº 53.	—	—	—	—	4e —	—					

organisme, ou bien si au contraire ils pouvaient y vivre et s'y développer de la même façon que dans l'organisme des lapins non vaccinés.

Si l'on inocule sous la peau de deux lapins, l'un sain, l'autre vacciné, 1 cc. ou 1/2 cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris morte de septicémie pneumonique, et qu'on examine comparativement d'heure en heure le sang de ces deux lapins, on observe d'une façon constante les phénomènes suivants :

Chez les deux lapins, la température s'élève d'une façon constante et progressive, avant même que la présence des pneumocoques puisse être constatée dans le sang. Ce n'est en effet que de cinq à six heures après l'inoculation virulente qu'on voit ceux-ci apparaître dans la circulation générale.

Dans le sang du lapin sain, le nombre de ces pneumocoques s'accroît progressivement jusqu'à la mort, et la température s'élève jusqu'au moment de l'agonie. Le nombre des leucocytes reste à peu près invariable.

Dans le sang du lapin vacciné, au contraire, le nombre des pneumocoques s'accroît jusque vers la huitième ou la dixième heure, puis, au bout de vingt-quatre heures, on n'en retrouve plus aucun dans le sang des veines. La température reste encore élevée le lendemain de l'inoculation, et, le surlendemain, redescend à un chiffre normal. Les leucocytes se montrent un peu plus nombreux que dans le sang du lapin sain; mais, à dire vrai, cette leucocytose légère et passagère ne nous a pas paru expliquer d'une façon satisfaisante l'immunité des lapins vaccinés.

Nous avons cherché si le sérum de ces lapins n'exerçait pas sur les pneumocoques inoculés une action destructive capable d'expliquer leur immunité. Cette étude comparative du sérum des animaux sains et vaccinés nous a permis d'observer un fait tout à fait nouveau, et qui, à notre connaissance, n'a été signalé non seulement pour le pneumocoque, mais pour aucun des agents pathogènes actuellement connus.

Voici d'abord nos expériences :

Technique. — Les saignées partielles ne nous ayant donné que peu de sang, sans avoir l'avantage de sauvegarder pour

longtemps l'existence des lapins, nous avons eu recours à la saignée totale.

Après avoir rasé les poils de la région cervicale antérieure, et avoir fait un lavage minutieux au sublimé, le cou était tranché net jusqu'aux vertèbres avec un bistouri stérilisé, et le sang recueilli dans un ballon également stérilisé.

Au bout de quarante-huit heures de séjour à une température basse, le sérum était puisé au moyen de pipettes stérilisées et réparti dans des tubes.

Ces tubes de sérum étaient immédiatement ensemencés avec une culture pure de pneumocoque, et maintenus à l'étuve à la température de 35°.

Chaque série de nos expériences ayant pour but l'étude comparative du sérum des lapins vaccinés et de celui des lapins sains, nous avons chaque fois recueilli le même jour, et de la même façon, le sang de deux de ces animaux de poids à peu près égal; puis les tubes de sérum étaient ensemencés avec la même quantité de la même culture, et placés dans des conditions identiques.

Nous avons constaté la durée de la vie de ces cultures de pneumocoque dans le sérum des lapins sains et vaccinés, non seulement en les réensemençant chaque jour sur gélose, mais encore en les inoculant de temps en temps à la souris. Souvent, en effet, on pourrait considérer comme morte une culture qui, transplantée sur gélose, y demeure stérile, alors que son inoculation à la souris la tue, et que l'examen du sang de cette souris ou son ensemencement sur gélose y démontrent la présence du pneumocoque, seule preuve indiscutable de la vitalité de la culture que l'on aurait pu croire détruite.

RELATION DES EXPÉRIENCES

Expérience I. — Le 15 décembre 1891, une saignée partielle est faite à un lapin sain et au lapin vacciné n° 7.

Le 17 décembre, le sérum est recueilli avec des pipettes et réparti dans des tubes qui sont ensemencés avec une culture du pneumocoque sur gélose. Cette culture, âgée de vingt-quatre heures, est une quatrième génération d'une culture ensemencée le 13 décembre avec le sang du cœur du lapin témoin n° 15.

Ces deux séries de cultures du pneumocoque :

A, dans le sérum du lapin vacciné;

B, dans le sérum du lapin sain,

sont maintenues à l'étuve à la température de 35°.

Le 18 décembre les tubes B sont troubles; au fond repose un dépôt épais, granuleux blanchâtre. — Les tubes A ont à peine légèrement louchi. Et pourtant le pneumocoque vit dans les deux, puisque leur réensemencement sur gélose donne des cultures positives.

De plus, deux lapins, pesant l'un 2360 grammes, l'autre 2150 grammes reçoivent chacun, le 18 décembre, dans la veine marginale de l'oreille, une injection d'un cc., le premier de la culture A, le second de la culture B.

Ces deux lapins meurent le 21 décembre, avec une rate grosse et une quantité égale et considérable de pneumocoques encapsulés dans le sang du cœur.

Nos cultures sur le sérum des séries A et B sont, depuis le 18 décembre, repiquées chaque jour sur gélose: or, dès le 20 décembre, les réensemencements quotidiens des cultures de la série B sont tous restés stériles, tandis que les réensemencements des tubes de la série A ont encore donné des cultures positives le 6 janvier 1891.

Le 7 janvier 1891, c'est-à-dire vingt jours après leur ensemencement, les deux séries de cultures sont inoculées à la dose d'un cc. à deux souris :

La souris inoculée avec la culture A meurt le 9 janvier, avec une grande quantité de pneumocoques dans le sang, tandis que celle inoculée avec la culture B survit.

Expérience II. — Le 26 janvier 1892, un lapin sain, et le lapin vacciné n° 34 sont saignés par section du cou.

Le 29 janvier, le sérum est recueilli avec des pipettes, et réparti dans des tubes qui sont en partie ensemencés avec une culture de pneumocoques âgée de vingt-quatre heures. Cette culture est une cinquième génération de celle ensemencée le 24 janvier avec le sang du cœur du lapin témoin n° 30.

Nous faisons trois séries de ces cultures :

A, dans le sérum du lapin vacciné;

B, dans le sérum du lapin sain;

C, dans un mélange à volume égal de ces deux sérums.

Ces trois séries de cultures sont maintenues à l'étuve à la température de 35°.

Leur réensemencement quotidien sur gélose nous a donné :

Le 30 *janvier*, des cultures positives avec les séries A, B et C;

Le 31 *janvier*, des cultures { positives avec les séries A et C; négatives avec la série B.

Le 1er *février*, même résultat, et pourtant l'inoculation d'un cc. des

cultures des séries A et B a tué les souris, et dans leur sang nous avons constaté par le microscope et les cultures la présence de pneumocoques encapsulés. Cependant, la souris A est morte le 2 février, le lendemain de l'inoculation, et la souris B n'est morte que le 4 février, trois jours après !

Le 2 *février* et les jours suivants, le réensemencement des séries de cultures A, B et C nous a constamment donné :

Des cultures positives avec les séries A et C;

Des cultures négatives avec la série B.

Le 9 *février*, le réensemencement de ces trois séries est négatif.

Nous inoculons alors un cc. de chacune de ces séries à trois souris :

La souris B survit;

Les souris A et C meurent le 11 février avec une rate très tuméfiée. Le microscope et les cultures mettent en évidence la présence d'une grande quantité de pneumocoques encapsulés dans le sang du cœur.

EXPÉRIENCE III. — Le 9 *février*, un lapin sain et le lapin vacciné n° 33 sont saignés par section du cou.

Le 11 *février*, le sérum est recueilli et réparti dans des tubes qui sont ensemencés avec une culture de pneumocoques âgée de vingt-quatre heures. Cette culture est une onzième génération de celle ensemencée le 31 janvier avec le sang du cœur du lapin témoin n° 37 :

Nous faisons deux séries de ces cultures.

A, dans le sérum de lapin vacciné;

B, dans le sérum de lapin sain.

En outre, dans chacune de ces séries, nous exposons, avant l'ensemencement, quelques-uns des tubes (α) pendant une heure dans une étuve à la température de 55° C. Les autres (β) sont ensemencés et mis directement dans l'étuve à 35°, sans chauffage préalable.

Le résultat obtenu a été absolument le même pour les tubes chauffés et non chauffés, dans chacune des séries A et B.

Le réensemencement de ces cultures est positif le 12 et le 13 février, et négatif pour toutes le 14 février. Pourtant une inoculation, le 25 février, d'un cc. de ces cultures A et B chauffées et non chauffées, à 4 souris, donne les résultats suivants :

Les 2 souris inoculées avec les cultures α et β de la série A meurent le 26 février, avec une grande quantité de pneumocoques dans le sang du cœur et une rate très grosse.

Les 2 souris inoculées avec les cultures α et β de la série B survivent.

Nous devons faire remarquer que, dans cette expérience, les tubes de la série A comme ceux de la série B, ensemencés avec une culture de onzième génération, dont la virulence était par conséquent très atténuée, se sont troublés beaucoup plus rapidement, et le réensemencement a donné bien moins longtemps des cultures positives que dans les expériences précédentes, où nous nous étions servi, pour ensemencer

nos séries A et B de tubes de sérum, de cultures récentes de 4e et 5e génération.

Et pourtant nous notons encore ici cette même différence de longévité entre les cultures de la série A et celles de la série B, sans que d'ailleurs le surchauffage du sérum pendant une heure à 55° paraisse avoir aucune influence sur le développement du pneumocoque que nous y avons semé.

RÉSUMÉ DE CES EXPÉRIENCES

Lorsqu'on ensemence une même culture de pneumocoque dans des tubes de sérum de lapin sain et de lapin vacciné recueilli dans des conditions identiques, et qu'on les expose à une température constante de 35°, on observe :

***a*) Dans les tubes de sérum de lapin sain, un trouble rapide et considérable du sérum, avec formation, quarante-huit heures après l'ensemencement, d'un dépôt épais, granuleux, blanchâtre, qui occupe presque la moitié du tube;**

***b*) Dans les tubes de sérum de lapin vacciné, un trouble léger, à peine perceptible, qui n'apparaît guère que vers le huitième jour. La transparence du sérum peut même jusqu'alors faire croire à une destruction des pneumocoques ensemencés, ou tout au moins à l'arrêt de leur développement. Ce trouble s'accroît très lentement, et vers le vingtième jour ne constitue qu'un faible louchissement du sérum.**

Au bout de quarante-huit heures, les cultures dans le sérum de lapin sain et de lapin vacciné ont pourtant conservé toutes deux leur végétabilité et leur virulence.

Au bout de trois à quatre jours, la culture dans le sérum de lapin sain a perdu sa végétabilité et sa virulence; la culture dans le sérum des lapins vaccinés les a conservés pendant une durée beaucoup plus longue, pendant au moins un mois, bien que la virulence ait paru subir une légère atténuation.

Le chauffage préalable du sérum de cette double origine pendant une heure à 55° C. ne paraît modifier en aucune façon le développement et la virulence du pneumocoque qu'on y ensemence.

Cette longévité et cette conservation de la virulence du pneumocoque ensemencé dans le sérum sanguin des lapins

vaccinés semblent être d'autant plus considérables que la culture qui sert à cet ensemencement est à une génération moins avancée; c'est-à-dire, en d'autres termes, que sa virulence est plus grande, car la virulence des cultures du pneumocoque est en raison inverse du nombre de leurs générations sur les milieux artificiels de culture.

Le mélange à parties égales du sérum de lapin vacciné au sérum de lapin sain retarde la croissance du pneumocoque que l'on y sème, mais en revanche laisse persister sa vitalité et sa virulence plus longtemps que dans le sérum de lapin sain.

Conclusions. — 1° Le sérum des lapins vaccinés contre l'infection pneumonique et possédant l'immunité la plus solide contre des doses considérables des pneumocoques les plus virulents non seulement ne tue pas le pneumocoque qu'on y ensemence, mais lui assure même une longévité qu'il est loin de posséder dans le sérum des lapins sains aussi bien que dans les milieux artificiels de cultures actuellement connus;

2° L'immunité des lapins vaccinés paraît donc résulter, non pas du pouvoir bactéricide de leurs humeurs, mais de leur puissance toxinicide.

VI. — ESSAIS DE GUÉRISON

L'impossibilité de rapprocher la date de l'inoculation virulente de celle de l'injection vaccinante avant le troisième jour nous faisait bien prévoir que notre vaccin ne pouvait immuniser le lapin si on l'injectait à cet animal en même temps que le liquide virulent, ou bien plus encore si on l'injectait plus ou moins longtemps après avoir pratiqué l'inoculation virulente.

Deux expériences que nous ne croyons pas nécessaire de rapporter ici en détail ont en effet confirmé nos prévisions : les vaccins que nous avons employés (cultures filtrées ou macération d'organes broyés de lapins morts de septicémie pneumonique) ne peuvent guérir l'animal infecté et ne retardent même pas sa mort.

Nous avons alors recherché si, comme Behring l'avait

déjà fait pour la diphtérie, Kitasato pour le tétanos, Emmerich Fowitzky et G. et F. Klemperer pour la pneumonie, le sérum de nos animaux vaccinés ne pouvait agir comme liquide curateur et immuniser les lapins préalablement infectés par une inoculation veineuse ou sous-cutanée d'un liquide virulent.

Méthode. — 1° Pour mener ces expériences à bonne fin et arriver à un résultat qui fût à l'abri de toute critique, il était plus important encore ici que dans nos expériences de vaccination de nous servir pour nos inoculations virulentes d'un liquide d'une virulence à peu près fixe. Aussi nous sommes-nous encore adressé à l'émulsion d'organes broyés de souris mortes en moins de vingt-quatre heures de septicémie pneumonique.

Nos expériences antérieures de vaccination nous ayant appris à connaître la constance et le haut degré de la virulence de cette émulsion, il est de toute évidence que nous devions pratiquer ces inoculations de façon à ne provoquer qu'une infection lente qui nous laissât le temps d'intervenir au bout d'un laps de temps variable pour tenter la guérison. Nous n'avons donc, dans nos expériences, inoculé cette émulsion virulente que sous la peau, et nous n'avons jamais dépassé la dose de 1 cc.

Pour provoquer cette septicémie à marche subaiguë, nous aurions évidemment pu nous adresser à un liquide moins virulent, à une culture pure par exemple. Mais c'est là un procédé tellement défectueux que nous ne l'avons employé qu'une seule fois, pour démontrer à quel point on devait se méfier des résultats obtenus avec une telle méthode.

La variabilité de la virulence des cultures est en effet extrême, ses causes sont multiples : l'origine du pneumocoque ensemencé, l'âge de la culture, le nombre de ses générations successives, les variations enfin de composition du milieu nutritif malgré la constance apparente de sa constitution et des procédés de sa fabrication : ce sont là autant de causes de l'extrême variabilité de la virulence des cultures.

Nous croyons donc inutile d'insister davantage sur ce

point et d'accumuler les preuves pour démontrer l'inconstance des résultats obtenus par l'inoculation de cultures dont la virulence est si variable que, inoculée dans les veines même à la dose de 1 cc., elle peut ne pas tuer les lapins.

Aussi, dans ces essais de guérison de l'infection pneumonique du lapin, nous sommes-nous servi, pour l'inoculation virulente, d'un liquide d'une *virulence extrême et constante*, qui n'était autre qu'une émulsion dans du bouillon stérilisé d'organes broyés de souris morte en vingt-quatre heures de septicémie pneumonique, en prenant la précaution de l'inoculer à la dose de 1/4 ou 1/2 cc. au maximum, de façon à nous réserver le temps nécessaire pour pratiquer l'injection de sept à vingt-quatre heures après l'infection sans craindre que le lapin mourût avant cette injection.

2° Après cette inoculation de doses faibles mais mortelles de liquides virulents, nous nous sommes efforcé de guérir nos lapins en leur injectant dans la veine marginale de l'oreille des doses variables soit de sérum de lapins vaccinés, soit de filtrats d'une macération d'organes et de tissus hachés de lapins vaccinés ou par les cultures filtrées, par les organes filtrés de lapins morts de septicémie pneumonique.

Nous n'avons recueilli le sérum ou haché les organes que de lapins dûment vaccinés qui avaient résisté à l'inoculation plusieurs fois répétée de doses massives de liquides virulents qui avaient tué les témoins souvent en moins de vingt-quatre heures.

Nous avons recueilli le sérum des lapins vaccinés par le procédé le plus commode de la simple section du cou. Une saignée incomplète (saignée des carotides) a l'inconvénient de donner trop peu de sang, sans avoir l'avantage d'épargner un lapin, car le seul lapin chez lequel nous ayons recueilli le sérum de cette façon est mort au bout de quinze jour dans un état d'affaiblissement tel qu'il était impropre à toute expérience. Il est donc plus avantageux de sectionner le cou avec un bistouri stérilisé, après avoir rasé les poils et lavé le cou au sublimé, et de recueillir le sang dans un ballon stérilisé. Ce ballon, bouché de ouate, doit être déposé

dans un endroit frais, à l'air extérieur en hiver, dans une glacière en été, à l'abri de la lumière. Au bout de vingt-quatre ou de quarante-huit heures, on peut recueillir dans ce ballon au moyen de grandes pipettes stérilisées, 40 cc. de sérum en moyenne pour un lapin d'environ 2 kilogrammes.

Si aseptiquement que soit faite cette série d'opérations, on doit utiliser ce sérum le plus tôt possible, car son séjour à une température même peu élevée et à la lumière, altère certainement ses propriétés vaccinantes, et ce serait une faute grave de méthode que de s'efforcer de guérir l'infection pneumonique en se servant d'un sérum de lapin vacciné exposé pendant un temps plus ou moins long à la lumière, et à une température supérieure à 10°.

Nous avons également recherché, dans une autre série d'expériences, si la macération d'un hachis d'organes et de tissus de lapins vaccinés ne pouvait, après filtration, guérir par injection intra-veineuse l'infection pneumonique chez le lapin.

Nous ne reprendrons pas ici la description de la série des opérations nécessaires pour obtenir cette macération. Après avoir tué un lapin vacciné par section du bulbe, ou plus simplement par un coup brusque et violent porté sur l'occiput, ses organes et ses tissus subissaient la même série d'opérations que les organes et tissus de lapins morts d'infection pneumonique; nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons déjà dit en exposant la technique de la vaccination par le filtrat des macérations de hachis d'organes de lapins tués par le pneumocoque.

On doit encore, ici comme pour la vaccination, se servir le plus rapidement possible du filtrat obtenu, et ne le laisser en tous cas séjourner que dans un endroit frais, à l'abri de la lumière.

Quelle que soit la nature du liquide immunisant avec lequel on expérimente, sérum ou macération d'organes de lapins immunisés, on doit varier les doses de l'injection immunisante, et l'éloigner ou la rapprocher de l'inoculation virulente.

RÉSULTAT DE NOS EXPÉRIENCES

En suivant rigoureusement la méthode que nous venons d'exposer, nos tentatives nombreuses de guérison de la septicémie pneumonique du lapin ont toutes été infructueuses, et les deux seuls cas de guérison que nous ayons obtenus, loin de nous faire entrevoir la possibilité de la guérison, ne peuvent, comme nous le verrons, que nous confirmer dans l'opinion qu'actuellement on ne peut obtenir la guérison de l'infection pneumonique expérimentale du lapin.

1° De la nature de l'inoculation virulente, c'est-à-dire, en somme, de son degré de virulence, dépend le succès ou l'inefficacité de l'injection curative. Aussi avons-nous insisté, en exposant la méthode qui doit guider l'expérimentateur dans de semblables recherches, sur la nécessité d'employer pour cette inoculation infectante un liquide de virulence constante, et nous avons indiqué celui qui remplissait presque complètement cette condition.

Chaque fois, en effet, que nous avons essayé de guérir l'infection déterminée par l'inoculation d'une émulsion dans du bouillon d'organes de souris morte de septicémie pneumonique, nos tentatives ont échoué. Et cet insuccès a été constant, quelle que soit la dose de l'inoculation virulente, ou la dose de l'injection immunisante, et quel que soit le temps qui sépare celle-ci de la première.

Dans le seul cas, au contraire, où nous nous soyons servi, pour infecter nos lapins, d'un liquide peu virulent, nous avons pu le guérir avec la plus grande facilité.

Cette expérience a, d'ailleurs, une importance suffisante pour que nous la commentions.

Le 29 janvier, nous avons injecté dans la veine marginale de l'oreille de trois lapins (nos 37, 38 et 39), dont aucun ne pesait moins de 2 kilos, 1/4 de cc. d'une culture pure de pneumocoque, âgée de vingt-quatre heures, mais qui était à sa 11e génération.

Cette culture était d'ailleurs tellement atténuée que, injectée à une dose si forte dans le sang, elle ne détermina la mort du témoin (n° 37) qu'au bout de quarante-huit heures.

Six heures et demie après cette inoculation virulente, deux de nos lapins reçurent dans la veine de l'oreille, l'un (n° 38) 10 cc. de sérum de lapin vacciné, l'autre (n° 39) 10 cc. de sérum de lapin sain. L'infection était si faible, que les deux animaux guérirent, même celui auquel nous avions injecté du sérum de lapin sain!

Et l'on aurait certainement pu invoquer cette expérience en faveur de la possibilité de la guérison de l'infection pneumonique par l'injection du sérum de lapins vaccinés, si nous n'avions eu la précaution de faire simultanément l'injection d'une même dose de sérum de lapin sain !

Or, en réalité, nos deux lapins n'avaient été guéris que d'une infection peu virulente, puisque quand, dix jours après, nous avons éprouvé leur sensibilité au pneumocoque, celui qui avait reçu une injection de sérum de lapin sain (n° 39) succomba en quatre jours.

Et pourtant cette inoculation virulente d'épreuve était douée d'une virulence si faible que, injectée dans le sang à la dose d'un cc., elle ne tua même pas le témoin (lapin témoin n° 40).

Nous avions donc pu facilement guérir d'une infection déterminée par une injection intra-veineuse peu virulente, en injectant dans les veines de nos animaux infectés du sérum de lapin sain, substance complètement inerte en tant qu'agent curateur de l'infection pneumonique du moins, puisqu'elle n'avait pas vacciné notre lapin (n° 39) contre une infection si bénigne qu'elle ne tuait même pas le témoin.

Quant au lapin 38, guéri par le sérum vacciné, il résista non seulement à la même inoculation que celle qui tua le n° 39, mais encore à d'autres inoculations qui firent succomber les témoins en moins de vingt-quatre heures. L'action vaccinante du sérum des lapins vaccinés nous explique la résistance de ce lapin.

Nous devons enfin faire remarquer accessoirement que le témoin n° 40, qui avait résisté à l'inoculation dans le sang d'un cc. de culture vivante, mais non plus virulente, avait été vacciné contre l'inoculation de substances virulentes. Cette vaccination était d'ailleurs très incomplète et très peu stable, puisque l'animal, après avoir résisté à leur première inoculation d'épreuve d'un demi-cc. d'organes broyés de souris, succomba à une seconde inoculation d'un cc. de même liquide virulent.

1° On voit, en résumé, que le succès ou l'inefficacité de l'injection curative dépendent avant tout du degré de virulence de l'inoculation infectante préalable, et que les résultats positifs obtenus à la suite d'inoculations infectantes peu virulentes n'ont aucune portée, puisque la simple injection de sérum de lapin sain, suffit à guérir l'animal ainsi infecté.

Cette guérison a, d'autre part, si peu de valeur, que

l'animal ainsi guéri ne résiste pas à l'inoculation ultérieure de cultures même peu virulentes[1].

2° Lorsque, au contraire, on se sert, pour infecter les lapins, de substances très virulentes, telles que l'émulsion d'organes broyés de souris morte de septicémie pneumonique, et qu'on l'injecte sous la peau, à la dose relativement faible d'un demi-cc., l'insuccès est constant, et quelle que soit la nature de la substance injectée dans un but curatif, les animaux succombent.

Dans toutes nos expériences, en effet, où nous avons tenté d'obtenir la guérison, en injectant à des lapins préalablement infectés, soit du sérum de lapin vacciné, soit le produit de la filtration d'une macération d'organes et de tissus hachés de lapins vaccinés, nous avons échoué d'une façon constante.

Il est à peine besoin d'ajouter, après ce que nous avons rapporté plus haut, que le sérum sain (lapins n°s 47 et 48) se montre aussi inefficace que le sérum des lapins vaccinés à guérir l'infection pneumonique du lapin.

3° Le moment de l'infection auquel on pratique l'injection supposée curative n'a aucune influence sur la marche progressive de l'infection. Le lapin une fois infecté, et dûment infecté, succombe à quelque moment qu'on essaie de le guérir, et si peu de temps après l'infection que l'on pratique l'injection immunisante.

Aussi, voyant l'insuccès de nos injections curatives, vingt-quatre et dix-sept heures après l'infection, alors que le sang des lapins infectés par la voie sous-cutanée renfermait déjà des pneumocoques, avons-nous pratiqué ces injections sept heures après l'infection, alors que le sang de ces lapins infectés par la voie sous-cutanée n'était pas encore envahi par le pneumocoque, puisque ce sang ne tuait pas les souris.

1. Nous avons remarqué chez ce lapin n° 39, et M. le docteur Daremberg avait déjà observé avant nous, dans ses expériences remarquables sur les propriétés globulicides du sérum sanguin, que ces injections de sérum amenaient un dépérissement rapide et considérable des animaux. Ce lapin n° 39 avait ainsi perdu plus du quart de son poids en quinze jours. Cet affaiblissement de notre lapin nous explique qu'il n'ait pu résister à une inoculation pourtant si peu virulente qu'elle n'avait pu tuer son témoin.

Même dans ces conditions, nos tentatives de guérison ont échoué, et nos lapins ont succombé.

4° Bien plus, la mort n'a même pas été retardée par l'injection intra-veineuse des substances soi-disant curatives.

Quelques animaux, en effet (lapins n°s 19 et 20) sont morts plus ou moins longtemps, trois jours au plus après les témoins, mais d'autres (lapins n°s 46 et 49) sont morts presque en même temps, et d'autres enfin (lapins n°s 22, 24 et 25) ont succombé même avant le témoin.

La constance des résultats que nous avons obtenus nous autorise donc à formuler les conclusions suivantes.

CONCLUSIONS

Je n'ai constaté aucune propriété curative contre l'infection pneumonique expérimentale du lapin, ni au sérum sanguin ni aux organes ou tissus des lapins auxquels une vaccination préalable a conféré l'immunité, même la plus solide, contre des injections répétées de doses massives des pneumocoques les plus virulents.

Cette guérison contre l'infection déterminée par des doses faibles de substances très virulentes n'a pas été obtenue, si rapproché que soit le moment de l'injection soi-disant immunisante du moment de l'inoculation virulente.

La guérison ne peut être obtenue que lorsqu'on opère sur des animaux infectés par l'injection intra-veineuse de cultures de faible virulence.

On peut alors l'obtenir par l'injection intra-veineuse même de sérum de lapin sain.

Ce n'est pas une *guérison*, puisque, d'ailleurs, les animaux soi-disant guéris de cette façon ne sont même pas vaccinés contre l'inoculation de doses faibles de substances virulentes.

C'est vraisemblablement à cette insuffisance de l'infection qu'on doit attribuer les cas signalés jusqu'à présent de guérison de l'infection pneumonique expérimentale du lapin.

EXPÉRIENCES

LAPIN n° 19, poids, 1950 grammes.

21 *décembre* 1891. — Température, 37°,5.

A cinq heures du soir inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. d'une émulsion d'organes de souris mortes de septicémie pneumonique (témoin n° 18).

22 *décembre*. — A dix heures du matin, température, 39°.

A onze heures du matin injection dans la veine de l'oreille de 10 cc. de filtrat de la macération des organes du lapin vacciné n° 6. Cette injection a donc été pratiqué dix-huit heures après l'inoculation virulente.

23 *décembre*. — Température, 39°,6, perte d'appétit, diarrhée.

24 *décembre*. — Température, 39°,8, même état.

25 *décembre*. — Mort le matin, quatre jours après l'inoculation virulente; — trois jours après l'injection immunisante.

Rate grosse. — Œdème sous-cutané. — Hépatisation de tout le poumon droit. — Quelques pneumocoques peu nombreux dans le sang du cœur.

LAPIN n° 20, poids, 2190 grammes.

21 *décembre*. — Température, 37°,5; à cinq heures du soir, inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. du même liquide virulent que celui inoculé au lapin n° 19 et au témoin n° 18.

22 *décembre*. — Température, 39° à onze heures du matin; à cinq heures du soir, vingt-quatre heures après l'inoculation virulente, injection dans la veine de l'oreille de 10 cc. du filtrat des organes du lapin vacciné n° 6, dont la dose avait été injectée au lapin n° 19.

23 *décembre*. — Température, 39°,1; le 24, 38°,4.

26 *décembre*. — Mort le matin : cinq jours après l'inoculation virulente: quatre jours après l'injection immunisante.

Congestion pulmonaire: rate peu volumineuse. Quelques pneumocoques dans le sang du cœur.

LAPIN n° 22, poids, 1960 grammes.

27 *décembre*. — Température, 37°,8.

28 *décembre*. — A cinq heures du soir, inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris morte de septicémie pneumonique, témoin n° 21.

29 *décembre*. — Température, 40°,3; à cinq heures du soir, vingt-quatre heures après l'inoculation virulente, injection dans la veine de l'oreille de 5 cc. de filtrat d'une macération des organes broyés du lapin vacciné n° 9.

Quelques gouttes de sang sont prélevées chez ce lapin avant l'injec-

tion immunisante et inoculées à une souris qui est morte le 31 décembre avec présence de pneumocoques dans le sang.

30 *décembre*. — Mort à quatre heures du soir; quarante-sept heures après l'inoculation virulente, vingt-trois heures après l'injection immunisante.

Rate grosse; œdème sous-cutané. — Beaucoup de pneumocoques dans cet œdème; quelques-uns dans le sang.

Lapin n° 24, poids, 2210 grammes.

27 *décembre*. — Température, 37°,6; le 28, à cinq heures du soir inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. du même liquide virulent que celui inoculé au lapin n° 22 et au témoin n° 21.

29 *décembre*. — Température, 39°,3, diarrhée, perte d'appétit.

A cinq heures du soir, vingt-quatre heures après l'inoculation virulente, injection dans la veine de l'oreille de 10 cc. du même filtrat que celui inoculé au lapin n° 22.

Avant cette injection immunisante, quelques gouttes de sang sont prélevées chez ce lapin et inoculées à une souris qui meurt le 31 décembre avec présence de pneumocoques dans le sang.

30 *décembre*. — Température, 37°,1; le 31, mort à huit heures du matin; cinquante-trois heures après l'inoculation virulente; trente-neuf heures après l'injection immunisante.

Rate grosse. — Œdème sous-cutané. — Grande quantité de pneumocoques dans le sang du cœur.

Lapin n° 25, poids, 2270 grammes.

27 *décembre*. — Température, 37°; le 28, à cinq heures du soir, inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. du même liquide virulent que celui inoculé au lapin n° 22 et au témoin n° 21.

29 *décembre*. — Température, 39°,2; à cinq heures du soir, vingt-quatre heures après l'inoculation virulente, injection dans la veine de l'oreille de 10 cc. du même filtrat que celui inoculé au lapin n° 22.

Avant cette injection immunisante, nous prélevons chez ce lapin quelques gouttes de sang qui sont inoculées à une souris. Cette souris meurt le 30 décembre avec des pneumocoques dans le sang.

30 *décembre*. — Mort. — Rate grosse. — Œdème sous-cutané. Grande quantité de pneumocoques dans la sérosité de l'œdème et dans le sang du cœur.

Lapin n° 38, poids, 2385 grammes.

29 *janvier*. — A dix heures et demie du matin, inoculation dans la veine de l'oreille d'un quart de cc. de culture du pneumocoque de onzième génération (cette culture avait été ensemencée le 17 janvier avec le sang du témoin n° 35, et réensemencée chaque jour), témoin n° 37.

A cinq heures du soir, six heures et demie après l'inoculation virulente, injection dans la veine de l'oreille de 10 cc. de sérum sanguin du lapin vacciné n° 34.

Avant cette injection immunisante, quelques gouttes de sang sont prélevées à ce lapin et inoculées à une souris qui survit.

30 *janvier*. — Température, 39°,9. Diarrhée. — Perte d'appétit; du 1er au 9 février, la température oscille entre 37°,8 et 38°,7; la diarrhée a cessé; l'appétit est normal. — Il pèse 2340 grammes.

9 *février*. — Inoculation dans la veine de l'oreille d'un cc. d'une culture de pneumocoque de vingt-quatre heures à la neuvième génération provenant du témoin n° 37.

Du 10 au 15 février la température oscille entre 38° et 58°,5.

16 *février*. — A onze heures du matin, inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. d'une émulsion d'organes broyés d'une souris morte de septicémie pneumonique, témoin n° 45.

Les jours suivants la température oscille entre 38° et 38°,5. Pas de diarrhée ni de perte d'appétit.

25 *février*. — Poids, 2155 grammes. Inoculation sous-cutanée d'un cc. d'une émulsion virulente d'organes de souris, témoin n° 56.

Il la supporte sans aucune réaction pathologique.

Lapin n° 39, poids, 2000 grammes.

29 *janvier*. — A dix heures et demie du matin, inoculation dans la veine de l'oreille d'une même dose de la même culture que celle inoculée en même temps au lapin n° 38, et au témoin n° 37.

A cinq heures du soir, température: 30°,4, diarrhée. — Injection dans la veine de l'oreille de 10 cc. de sérum sanguin de lapin sain.

Les jours suivants, diarrhée très abondante, et la température atteint: le 30 janvier, 38°,6; le 31 janvier, 39°,5; le 1er février, 40°,1; le 2 février, 38°,6; le 3 février, 39°,2; le 4 février 37°; le 5 février 37°,5; le 6 février, 37°,9; le 8 février, 38°,8.

9 *février*. — Inoculation dans la veine de l'oreille d'un cc. de la même culture que celle inoculée le même jour au lapin n° 38. Les jours suivants, grande faiblesse, diarrhée très abondante; la température oscille entre 37°,8 et 38°,5.

14 *février*. — Mort. — Poids, 1485 grammes.

Rate petite. Amaigrissement extrême. Pneumocoques dans le sang du cœur.

Lapin n° 46, poids, 2148 grammes.

16 *février*. — A onze heures du matin, inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. d'une émulsion d'organes broyés de souris morte de septicémie pneumonique (témoin n° 45).

A six heures du soir, injection dans le sang de 8 cc. de sérum du la-

pin vacciné n° 33, sept heures après l'inoculation virulente. — Température : 38°,5. — Diarrhée.

17 *février*. — Température, 38°. — Diarrhée.

18 *février*. — Mort. Rate volumineuse. Fort œdème sous-cutané. Pneumocoques dans la sérosité de l'œdème et le sang du cœur.

Lapin n° 47, poids, 2 250 grammes.

16 *février*. — A onze heures du matin, même dose de la même inoculation sous-cutanée que celle faite au lapin n° 46 et au témoin n° 45.

A six heures du soir, sept heures après l'injection virulente, injection dans la veine de l'oreille, de 8 cc. de sérum d'un lapin sain sacrifié en même temps que le vacciné n° 33. — Température, 38°,1.

17 *février*. — Mort à huit heures du matin, deux heures avant le témoin n° 45. Rate grosse. Beaucoup de pneumocoques dans l'œdème sous-cutané et dans le sang du cœur.

Lapin n° 48, poids, 2 170 grammes.

16 *février*. — A onze heures du matin, inoculation sous-cutanée de la même dose de l'émulsion virulente inoculée au lapin n° 46 et au témoin n° 45.

A six heures du soir, température, 38°,6.

17 *février*. — A onze heures du matin, vingt-quatre heures après l'inoculation virulente, injection veineuse de 8 cc. de sérum de lapin sain sacrifié en même temps que le vacciné n° 33. — Température : 38°,4 avant cette injection; 39°,5 le soir à six heures. — Diarrhée.

18 *février*. — Mort. — Poids, 1 750 grammes. — Rate grosse. — Pneumocoques dans le sang du cœur et les sérosités de l'œdème sous-cutané.

Lapin n° 49, poids, 2 030 grammes.

16 *février*. — A onze heures du matin, inoculation sous-cutanée d'un demi-cc. de l'émulsion virulente inoculée au lapin n° 46 et au témoin n° 45.

A six heures du soir, température, 38°,6. — Diarrhée.

17 *février*. — A 11 heures du matin, 24 heures après l'inoculation virulente. Température, 39°,7. Injection dans la veine de l'oreille de 8 cc. de sérum du lapin vacciné n° 33.

Mort à trois heures du soir. — Rate grosse. Œdème hémorrhagique sous-cutané. Grande quantité de pneumocoques dans la sérosité de l'œdème et dans le sang du cœur.

(Voir le tableau p. 241.)

Essais de guérison.

LAPINS en EXPÉRIENCE.	INOCULATION VIRULENTE.				INJECTION IMMUNISANTE.				SURVIE.	MORT.	LAPINS TÉMOINS.	INOCULATION VIRULENTE.			DATE de la MORT.
	DATE.	NATURE.	DOSE.	LIEU d'inoc.	DATE.	NOMBRE d'heures après l'inocul. virulente.	NATURE.	DOSE.				Date.	Dose.	Lieu.	
N° 19. .	31 déc.	Organes souris.	1/8 cc.	S.-cut.	22 déc.	17 h.	Organes broyés.	10 cc.		25 déc.	N° 18. .	21 déc.	1/2 cc.	S.-cut.	23 déc.
N° 20. .	21 déc.	—	—	—	—	24 h.	Organes broyés.	10 cc.		26 déc.					
N° 22. .	28 déc.	—	1/2 cc.	—	29 déc.	—	Organes broyés.	5 cc.		30 déc.	N° 21. .	28 déc.	1/2 cc.	S.-cut.	31 déc.
N° 24. .	—	—	—	—	—	—	Organes broyés.	10 cc.		31 déc.					
N° 25. .	—	—	—	—	—	—	Organes broyés.	10 cc.		30 déc.					
N° 38. .	29 janv.	Culture.	1/4 cc.	Sang.	29 janv.	6 h.30	Sérum vacciné.	10 cc.	Guéri.		N° 37. .	29 janv.	1/4 cc. culture.	Sang	31 janv.
N° 39. .	—	—	—	—	—	—	Sérum sain.	10 cc.		14 févr.					
N° 46. .	16 fév.	Organes souris.	1/2 cc.	S.-cut.	16 févr.	7 h.	Sérum vacciné.	8 cc.		18 févr.	N° 45. .	16 févr.	1/2 cc.	S.-cut.	17 févr.
N° 47. .	—	—	—	—	—	—	Sérum sain.	8 cc.		17 févr.					
N° 48. .	—	—	—	—	17 févr.	24 h.	Sérum sain.	8 cc.		18 févr.					
N° 49. .	—	—	—	—		—	Sérum vacciné.	8 cc.		17 févr.					

CONCLUSIONS

1° Le pneumocoque détermine, dans tous les milieux naturels ou artificiels où il s'est développé, la formation d'une substance que la filtration peut isoler du microbe qui l'a produite;

2° L'inoculation de ce filtrat au lapin, après avoir provoqué chez lui les symptômes habituels, mais très atténués, de la septicémie pneumonique, le rend réfractaire à l'inoculation sous-cutanée ou intra-veineuse de doses mortelles de pneumocoques très virulents;

3° Cette immunité peut être obtenue par l'injection dans la circulation générale du produit de la filtration soit d'une macération d'organes hachés de lapins morts de septicémie pneumonique, soit d'une culture pure du pneumocoque;

4° Si l'on emploie comme vaccin la macération d'organes hachés de lapins morts d'infection pneumonique, on obtient une vaccination solide et durable par l'injection directe du produit de la filtration;

5° On n'obtiendra ce résultat, si l'on se sert des cultures, qu'à la condition de n'employer que des cultures virulentes et préalablement chauffées pendant trois heures à 60°;

6° Dans l'un et l'autre cas, la dose du vaccin injecté doit être de 10 centimètres cubes, et ce n'est que quatre jours après que l'immunité sera constituée;

7° Le sérum sanguin des lapins vaccinés et dûment réfractaires à l'inoculation de fortes doses de pneumocoques très virulents n'est pas bactéricide. Le pneumocoque y conserve même beaucoup plus longtemps sa végétabilité et sa virulence que dans le sérum sanguin des lapins sains;

8° L'immunité paraît tenir à une propriété toxinicide des humeurs, et plus particulièrement du sérum sanguin des lapins vaccinés;

9° Contrairement à ce que l'on était en droit d'espérer, la guérison des lapins préalablement infectés ne peut être obtenue ni par l'injection de sérum sanguin des lapins vaccinés, ni par l'injection du produit de filtration d'une macération de hachis de leurs organes, si rapproché que soit le moment de cette injection de celui de l'inoculation virulente.

III

DE L'INFLUENCE DE LA PARALYSIE VASO-MOTRICE

SUR L'ÉVOLUTION DE L'INFLAMMATION PRODUITE PAR LE STREPTOCOQUE DE L'ÉRYSIPÈLE

Par M. le Dr I. **OCHOTINE** (de Cronstadt)

Médecin de la marine russe.

L'influence qu'exerce la paralysie des nerfs vaso-moteurs sur l'évolution de l'inflammation intéresse les savants depuis longtemps et plus d'une fois elle a été l'objet de recherches spéciales. La question n'a pas pourtant jusqu'à présent reçu une solution définitive. Tandis qu'un certain nombre d'expérimentateurs (Virchow, Samuel) ont trouvé que la congestion résultant de la paralysie vaso-motrice n'est pas favorable à l'évolution du processus inflammatoire en entravant sa résolution, les autres, au contraire (Snellen), affirment que cette paralysie a une action favorable en rendant la guérison plus rapide. C'est pour éclairer ces contradictions que nous avons entrepris notre travail.

Avant d'exposer nos expériences et les résultats que nous avons obtenus, nous jetterons un coup d'œil rapide sur l'état actuel de cette question. Nous ne croyons pas qu'il soit nécessaire d'entrer ici dans les détails historiques sur la littérature de cette question et nous nous bornerons à un court aperçu des résultats des derniers travaux, ceux du professeur Samuel[1], de M. de Paolis[2], et celui de M. Roger[3].

1. *Ueber anämische, hyperämische und neurotische Entzündungen* (*Virchow's Archiv.*, Bd 121, Heft 3).

2. *Sulla proprietà vaccinale dello streptococco dell' erisipelas* (*Riforma medica*, 1889, nº 200 et *Centralblatt f. klinische Medicin.*, 1890, nº 21).

3. *Influence des paralysies vasomotrices sur l'évolution de l'érysipèle expérimental. Comptes rendus de la Société de biologie*, 9 mai 1890.

Samuel arrachait chez des lapins le ganglion cervical supérieur d'un côté et aussitôt après l'opération échaudait l'oreille congestionnée en la plongeant dans l'eau à 54° C., où il la laissait pendant trois minutes; pour le contrôle il plongeait dans la même eau chaude l'oreille d'un *lapin normal*. Samuel se refusait avec raison à considérer, comme une oreille normale, l'oreille du côté opposé à celui de la section du grand sympathique. Cl. Bernard en effet et Kussmaul ont montré que l'oreille opposée au côté de la section est une oreille *anémiée*. Il en résulte que l'inflammation qu'on y provoque ne peut servir de type. Samuel constata ainsi que, sur l'oreille dont le sympathique était paralysé, on pouvait remarquer déjà au début de l'inflammation une forte congestion artérielle. Celle-ci ne disparaissait pas même sous d'autres influences, comme cela s'observe par exemple après la brûlure par l'eau chaude de l'oreille normale, mais se prolongeait encore pendant plusieurs jours. Quant aux symptômes inflammatoires qui apparaissent aussitôt après la brûlure de l'oreille hyperémiée, non seulement ils surviennent plus vite, mais aussi ils sont plus intenses sur l'oreille énervée que sur l'oreille normale; l'exsudat, la formation des phlyctènes et la tuméfaction se développent sur l'oreille hyperémiée à un plus haut degré que chez le témoin. L'oreille du lapin opéré s'abaisse plus vite et plus profondément que l'oreille du lapin normal. Dans les cas très rares où les phénomènes de congestion se développèrent sur les oreilles normales tout aussi vite et aussi intenses que sur les oreilles hyperémiées, ils ne se prolongèrent que peu de temps et disparurent vite. Quant aux conclusions de Samuel elles sont les suivantes : sur l'oreille normale l'inflammation est moins intense et évolue plus vite que sur l'oreille congestionnée par l'arrachement du ganglion cervical supérieur.

De Paolis arrachait le ganglion cervical supérieur chez le lapin et aussitôt après, ou bien alors que la plaie de l'opération était guérie, il lui inoculait aux deux oreilles le streptocoque de l'érysipèle. Il constata que l'inflammation débutait plus tôt sur l'oreille hyperémiée et y atteignait plus vite son maximum de développement que sur l'oreille saine. L'inten-

sité de l'inflammation était beaucoup plus faible sur l'oreille normale que sur l'autre. La résolution s'y faisait plus tard. L'arrachement du sympathique exécuté *après* la production de l'érysipèle expérimental favorisait aussi la résolution de l'inflammation. L'auteur signale, en outre, des variations individuelles considérables dans l'évolution de l'érysipèle chez les lapins.

Les expériences de Roger ont été faites sur le type de celles de De Paolis : Il inocule avec la seringue de Pravaz sous la peau des deux oreilles d'un lapin de 6 à 7 gouttes d'une culture du streptocoque de l'érysipèle dans du bouillon ; en même temps, il arrache le ganglion cervical supérieur d'un côté. Chez huit lapins, qui lui ont servi pour ces expériences, les résultats ont été tellement concordants qu'il n'a pas cru devoir opérer sur un plus grand nombre d'animaux. Les résultats de ces expériences étaient les suivants : l'inflammation érysipélateuse se développe plus vite et paraît plus intense sur l'oreille hyperémiée que sur l'autre.

« *Mais du troisième au quatrième jour, l'aspect change notablement ; l'oreille dont le sympathique est intact, est fortement œdématiée* surtout dans la partie avoisinant le bord antérieur ; elle est pesante et l'animal la laisse pendre, *tandis que l'autre est maintenue relevée, comme à l'état normal ; cette différence d'aspect est tout à fait caractéristique.* Vers le sixième ou huitième jour, elle est presque complètement revenue à l'état normal. Pendant ce temps, du côté où le sympathique est intact, les lésions se sont encore accentuées : l'infiltration des tissus a augmenté dans des proportions considérables ; souvent on voit apparaître des pustules ou des phlyctènes. La différence entre les deux côtés est alors saisissante ; l'oreille énervée est complètement guérie ou présente tout au plus un petit abcès au point d'inoculation ; celle du côté intact est pendante, plus ou moins œdématiée, souvent échancrée par la chute des eschares au niveau du bout libre ou du bord antérieur. « En résumé, la paralysie vaso-motrice, consécutive à l'arrachement du ganglion cervical supérieur, favorise tout d'abord la réaction locale ; mais, *au bout de trois ou quatre jours, les manifestations inflammatoires rétrocèdent ;* elles ont

disparu vers le huitième jour; à ce moment, du côté intact, l'œdème est énorme et l'infection peut aboutir au sphacèle et à la mutilation de l'organe. »

Ces expériences de M. Roger, tout en confirmant celles de De Paolis sur plusieurs points importants comme le début et la résolution plus rapides de l'inflammation sur l'oreille hyperémiée, en diffèrent pourtant quant à la question essentielle de l'intensité comparative des processus sur les deux oreilles. Du reste, les deux auteurs considèrent les oreilles anémiées comme étant normales, ce qu'on ne peut pas admettre, comme l'a indiqué Samuel après Cl. Bernard et Kussmaul.

C'est ce point faible des expériences de De Paolis et de M. Roger, qui nous a conduit à les répéter dans des conditions plus rigoureuses. Au lieu d'inoculer les deux oreilles du même lapin, comme l'ont fait les expérimentateurs que nous venons de citer, nous avons fait nos expériences sur trois lapins à la fois; à deux d'entre eux nous avons extirpé le ganglion cervical supérieur (toujours du côté gauche), et le troisième lapin a été laissé intact; vingt-quatre heures, ou immédiatement après cette opération (préalablement nous nous sommes assuré que l'effet de l'opération ne disparaît pas du moins au bout d'une journée et même plus, comme le démontrent premièrement la persistance de l'hyperémie de l'oreille du côté opéré, et deuxièmement la persistance, sur l'oreille opérée, de l'élévation locale de température), nous avons introduit sous la peau de l'oreille de chaque lapin de 0,1 à 0,5 centimètres cubes d'une culture du streptocoque de l'érysipèle dans du bouillon. Les injections étaient faites à un lapin dans l'oreille du côté opéré (oreille hyperémiée), à un autre dans l'oreille du côté opposé à l'opération (oreille anémiée) et au troisième, normal, dans n'importe quelle oreille (oreille normale); puis nous avons observé l'évolution des symptômes inflammatoires sur ces trois lapins.

En général, les choses se sont passées de la façon suivante : au bout de vingt-quatre heures apparaît sur le lieu d'inoculation une rougeur de peu d'étendue, mais toujours un peu plus accentuée sur l'oreille hyperémiée que sur les oreilles normale et anémiée. Le second jour, cette rougeur sur l'oreille

hyperémiée s'étend jusqu'à la moitié de l'oreille, et même quelquefois occupe l'oreille entière; sur l'oreille anémiée, elle reste de la même étendue que le premier jour; quant à l'inflammation sur l'oreille normale, elle atteint dans cette période presque le même développement que celui de l'oreille congestionnée. Le troisième et surtout le quatrième jour, l'aspect change notablement, l'oreille hyperémiée ainsi que, dans la majorité des cas, l'oreille normale se présentent fortement tuméfiées, chaudes au toucher, profondément abaissées; à leur surface inférieure, on peut constater l'apparition de phlyctènes. Sur l'oreille anémiée, le tableau est tout autre : la rougeur n'en occupe que la moitié ou les trois quarts; cette inflammation de l'oreille anémiée peut pourtant progresser, et n'atteint son point culminant qu'au cinquième jour, et rarement plus tôt ou plus tard. Ensuite, quand le processus a atteint son acmé sur les oreilles congestionnées et normales, il se maintient dans cet état de cinq à huit jours, et sur les oreilles anémiées seulement de quatre à six jours; après quoi commence la résolution qui se manifeste par un desséchement et par une diminution graduelle de l'œdème et de la rougeur jusqu'à la complète guérison. Dans quelques rares cas, dans la période de la guérison se formait un petit abcès au point d'inoculation; mais après l'avoir remarqué, nous l'incisions, et la guérison suivait son cours habituel. Il y a eu dans l'évolution du processus inflammatoire quelques exceptions comparativement à ce schéma général que nous venons de décrire, mais elles ont été rares, comme on pourra en juger d'après l'exposé suivant des expériences[1].

1re SÉRIE

Les expériences de cette série ont toujours été faites sur trois lapins par le procédé que nous avons expliqué plus haut.

Expérience I. — Vingt-quatre heures après l'opération, on inocule sous la peau de l'oreille, à chaque lapin, au moyen d'une seringue graduée, 0,3 cc. de culture atténuée de l'érysipèle, et voici ce que nous avons observé :

1. Ces expériences ont été faites par nous à l'Institut Pasteur.

Sur l'oreille normale : l'acmé du processus au troisième, au quatrième le lapin a succombé.

Les premier et troisième lapins ont succombé à la suite de l'érysipèle. L'ensemencement du sang dans du bouillon a donné un résultat positif.

Expérience X. — L'inoculation a été faite par la culture assez virulente en quantité, 0,15 cc. et aussitôt après l'extirpation. Résultats :

Sur l'oreille hyperémiée : l'acmé du processus au troisième, la résolution au douzième.

Sur l'oreille anémiée: une petite rougeur locale a duré pendant quatre jours; au commencement du cinquième, le lapin a succombé. Le sang ensemencé dans du bouillon a donné un résultat positif.

Sur l'oreille normale : l'acmé du processus au quatrième, la guérison au neuvième. Le processus s'est borné à une rougeur et un œdème léger de toute l'oreille.

Expérience XI. — L'inoculation de culture atténuée a été faite vingt heures après l'opération en quantité de 0,25 cc. Résultats :

Sur l'oreille hyperémiée : l'acmé du processus au cinquième, la guérison au seizième jour.

Sur l'oreille anémiée : le processus s'est borné à une rougeur de la moitié de l'oreille; au neuvième jour la guérison complète.

Sur l'oreille normale : l'acmé du processus au cinquième jour, la résolution au dix-huitième.

2e SÉRIE

Ayant obtenu ainsi des résultats totalement différents de ceux de M. Roger notamment, nous nous sommes demandé si cette différence ne tenait pas au mode expérimental. Dans une seconde série d'expériences nous avons cherché à suivre de plus près le procédé employé par de Paolis et Roger, nous avons inoculé à la fois les deux oreilles du lapin opéré : l'oreille hyperémiée et l'oreille anémiée, mais en même temps nous avons pris, pour le contrôle, des lapins normaux à qui nous avons inoculé seulement une oreille, n'importe laquelle. Voici ce que nous avons observé :

Expérience I. — Cette expérience a été faite sur quatre lapins ; sur deux lapins opérés et deux normaux pour le contrôle.

Chez le premier lapin opéré :

Sur l'oreille hyperémiée : l'acmé du processus au quatrième jour, la guérison au quinzième.

Sur l'oreille anémiée : le processus s'est borné à une rougeur de la moitié de l'oreille et à un œdème faible; au huitième jour, la guérison complète.

Chez le second lapin opéré :

Sur l'oreille hyperémiée : l'acmé du processus au quatrième jour, la résolution au seizième.

Sur l'oreille anémiée : le processus s'est borné à une rougeur locale; au sixième jour, la résolution complète.

Chez le premier lapin normal :

L'acmé du processus au cinquième jour, la guérison au seizième.

Chez le deuxième lapin normal :

L'acmé du processus au quatrième jour, la résolution au neuvième; le processus s'est borné à une rougeur et à un œdème relativement faible de toute l'oreille.

Expérience II. — Chez le lapin opéré :

Sur l'oreille hyperémiée : l'acmé du processus au troisième jour, la résolution au neuvième.

Sur l'oreille anémiée : le processus s'est borné à une rougeur de trois quarts de l'oreille; au septième, la résolution complète.

Chez le lapin normal : le processus a atteint son maximum au bout de quarante-huit heures, et au troisième jour le lapin a succombé.

Expérience III. — Chez le lapin opéré :

Sur l'oreille congestionnée : l'acmé du processus au troisième jour; au huitième jour le lapin a succombé.

Sur l'oreille anémiée : l'acmé du processus au septième jour, au huitième jour la mort.

Chez le lapin normal ;

Le processus s'est borné à une rougeur et à un œdème de moyenne force de toute l'oreille; au neuvième, la guérison.

Expérience IV. — Chez le lapin opéré :

Sur l'oreille hyperémiée : l'acmé du processus au quatrième jour; au septième jour l'apparition du sphacèle du bord de l'oreille, et au huitième la mort.

Sur l'oreille anémiée : le processus a atteint son maximum au sixième jour, mais sans sphacèle.

Chez le lapin normal :

L'acmé du processus au cinquième jour, la résolution au quinzième.

L'inoculation de la culture, dans cette seconde série d'expériences, a été faite deux fois vingt-quatre heures après l'opération et deux fois aussitôt après l'opération. La quantité de culture introduite dans les deux premières expériences a été 0,5 cc., et dans les deux dernières 0,3 cc. Au lapin normal, l'inoculation a été faite toujours dans une seule oreille.

Exprimons en chiffres les résultats obtenus dans la première série de nos expériences. Nous voyons que sur l'oreille congestionnée l'inflammation durait relativement plus longtemps que sur les autres dans cinq expériences, sur l'oreille normale dans trois expériences; sur l'oreille anémiée elle n'était plus longue dans aucune expérience; dans deux expériences l'inflammation a duré autant de temps sur l'oreille hyperémiée que sur l'oreille anémiée. Nous voyons encore que sur l'oreille anémiée dans trois expériences l'inflammation n'était constituée que par une rougeur plus ou moins limitée et un œdème léger; sur l'oreille normale nous voyons une aussi faible évolution de l'inflammation seulement dans deux expériences, tandis que sur l'oreille hyperémiée l'inflammation a toujours atteint son maximum.

Ont succombé : deux lapins auxquels l'inoculation a été faite sur l'oreille hyperémiée, un à qui elle a été faite sur l'oreille normale et un à qui l'inoculation a été faite dans l'oreille anémiée; les premiers trois lapins ont succombé au moment du développement extrême du processus local, tandis que le dernier, ayant reçu l'injection dans l'oreille anémiée, a succombé avant que l'inflammation ait pu atteindre son maximum.

Par conséquent, en nous fondant sur les résultats obtenus dans nos expériences, nous pensons devoir tirer les conclusions suivantes :

1° Que dans l'évolution de l'inflammation érysipélateuse la réceptivité et l'immunité individuelle des lapins jouent un très grand rôle, rôle plus considérable que celui de la paralysie vaso-motrice.

2° Que l'inflammation érysipélateuse sur l'oreille anémiée est plus bénigne sous tous les rapports; elle est moins intense et plus courte que sur les oreilles hyperémiées et normales, elle se développe aussi plus lentement.

3° Que sur l'oreille hyperémiée l'inflammation érysipélateuse suit un cours moins favorable que sur l'oreille normale. Il est vrai que cette différence dans l'évolution de deux processus n'est pas si sensible que celle qu'on trouve entre l'oreille anémiée et l'oreille hyperémiée; mais elle existe quand même

et prouve que la paralysie vaso-motrice empire l'inflammation au lieu de l'affaiblir.

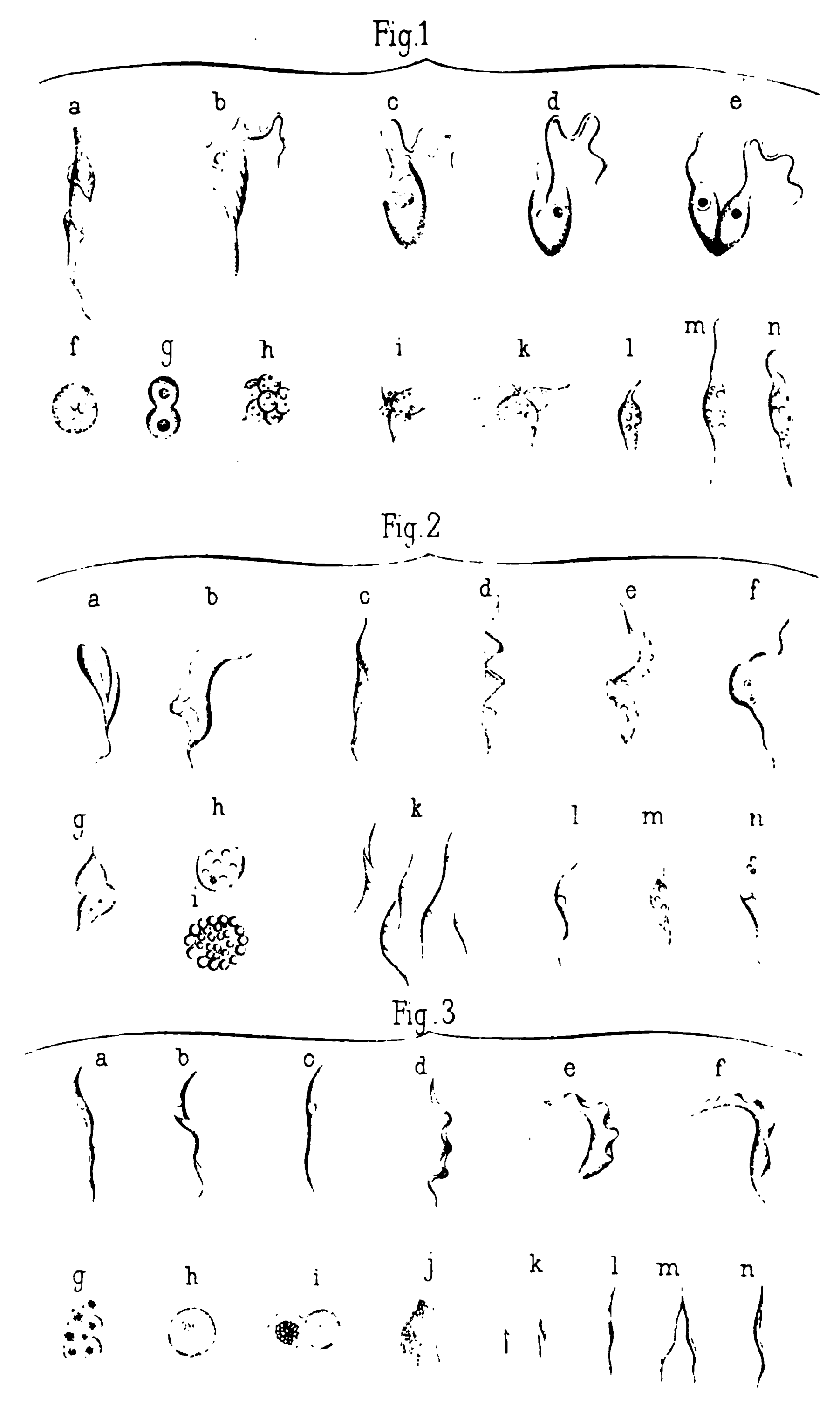
Si maintenant nous comparons les résultats obtenus par nous à ceux de MM. Samuel, de Paolis et Roger, nous voyons qu'ils s'accordent plutôt avec ceux de deux premiers de ces expérimentateurs qu'avec ceux du dernier; nos expériences, comme surtout celles de M. Samuel, ont montré que la congestion de l'oreille, résultant de la paralysie vaso-motrice, non seulement ne favorise pas la guérison, mais la retarde au contraire; tandis que les expériences de M. Roger montraient, comme nous l'avons vu, que sur l'oreille anémiée, considérée par lui comme normale, l'érysipèle s'est développé toujours plus intensivement et a duré plus longtemps.

Nos résultats sont aussi plus conformes que ceux de M. Roger à l'expérience clinique séculaire. Quand il s'agit du traitement des premiers stades d'une inflammation aiguë, pour affaiblir ou couper le processus inflammatoire, nous ne nous adressons jamais aux moyens qui provoqueraient la congestion dans les parties enflammées, mais toujours aux moyens qui la diminuent. Prescrivant, par exemple, l'application de la glace sur l'endroit malade, nous avons pour but d'y provoquer le rétrécissement des vaisseaux sanguins, et de cette manière d'y diminuer la congestion. En pratiquant une compression légère au moyen du pansement, ou en élevant le membre atteint par l'inflammation, dans le premier cas nous voulons obtenir, pour ainsi dire, un empêchement mécanique à l'afflux du sang et dans le second cas nous cherchons à atteindre le même effet par un moyen physique, c'est-à-dire, en empêchant l'afflux artériel et en favorisant le reflux veineux. Jamais le médecin n'agit contrairement à ce principe; même l'application des cataplasmes chauds sur l'abdomen dans les péritonites aiguës a pour but de diminuer la congestion dans le péritoine enflammé, en attirant par dérivation une bonne partie du sang vers la peau du ventre.

Quant à l'explication théorique de l'influence de la paralysie des vaso-moteurs sur l'évolution de l'inflammation, nous croyons devoir nous abstenir de la tenter. Il s'agit tout d'abord, avant toute explication possible, de bien établir les

faits. Nous venons de voir que les faits eux-mêmes tels qu'ils ont apparu aux différents expérimentateurs, semblaient contradictoires. Notre travail n'est qu'une contribution à l'éclaircissement de cette question controversée. Nous concluons que l'hyperémie vaso-paralytique a une action nuisible sur l'érysipèle expérimental en le rendant plus intense. Son action favorable, si elle existe, ne pourrait se manifester qu'après la phase aiguë, pour la résolution et la résorption plus rapides des produits inflammatoires (de Paolis).

u'ils
con-
lair-
nons
: sur
etion
ès la
pides



Lith. Imp. Lemercier, Paris

IV

DES TRYPANOSOMES PARASITES DU SANG

Par M. **A. LAVERAN**

Professeur à l'École du Val-de-Grâce

PLANCHE I

Parmi les hématozoaires qui appartiennent à la classe des protozoaires, les plus intéressants au point de vue médica- sont, à coup sûr, les sporozoaires parmi lesquels figure l'hématozoaire du paludisme.

Les trypanosomes, qui sont également des protozoaires souvent parasites du sang, n'ont jamais été observés chez l'homme, mais on les rencontre chez beaucoup d'animaux domestiques; ils sont la cause de la maladie connue sous le nom de *surra* dans l'Inde, maladie qui sévit sur les chevaux, les mulets et les chameaux et qui a les caractères d'une fièvre rémittente; d'autre part, les trypanosomes s'observent fréquemment, même dans nos pays, dans le sang du rat, du lapin, des oiseaux et de la grenouille, c'est-à-dire chez les animaux que l'on utilise le plus souvent dans les laboratoires. Pour ces motifs il nous a semblé que les trypanosomes méritaient d'attirer l'attention des médecins et qu'il ne serait pas inutile de leur consacrer quelques pages de ces Archives. Les trypanosomes fournissent un nouvel exemple d'une maladie générale produite, comme le paludisme, non par des schizophytes, mais par des hématozoaires appartenant à la classe des protozoaires.

Dès 1841 Valentin a signalé, dans le sang de la truite, la

présence de parasites ayant l'aspect de vermicules fusiformes, de 7 à 13 μ de long, animés de mouvements très vifs.

Des hématozoaires analogues ont été trouvés en 1842, par Gluge dans le sang de la grenouille; Gruby a proposé en 1843 de donner à ces parasites le nom de *trypanosomes* qui a été généralement adopté.

Mitrophanow, Danilewsky et Chalachnikow ont donné de très bonnes descriptions de ces parasites; Danilewsky a fait connaître les trypanosomes des oiseaux.

Lewis a signalé aux Indes dans le sang du rat la présence de parasites qui se rapprochent beaucoup des trypanosomes, et qui sont en général désignés sous le nom d'*herpetomonas Lewisii*.

Avec Danilewsky on peut définir le trypanosome un organisme protoplasmatique possédant un ou plusieurs flagelles, un noyau et une membrane ondulante. Cette définition ne s'applique qu'à l'état parfait, adulte, du parasite qui peut se présenter comme nous le verrons plus tard sous des formes bien différentes.

On s'accorde aujourd'hui à reconnaître que les trypanosomes sont des parasites appartenant au genre le plus simple des *Flagellés*, mais cette opinion n'a été admise qu'après de nombreuses discussions sur la nature de ces éléments. Remak, Créplin, von Siebold ont contesté leur nature parasitaire; d'après Gaule il ne s'agissait pas de parasites, mais de simples leucocytes; à l'appui de cette opinion Gaule disait qu'il avait pu suivre au microscope la transformation de leucocytes en trypanosomes et inversement. L'erreur de Gaule s'explique par ce fait que les trypanosomes ont une phase amiboïde pendant laquelle ils ont en effet une grande analogie avec des leucocytes.

Danilewsky décrit six formes principales :

1° Forme simple et primaire; trypanosome dont le corps est aplati; très mobile, de grandeur variable (grenouilles, poissons).

2° Trypanosome dont le corps aplati est roulé en entonnoir (grenouilles).

3° La partie postérieure du corps du trypanosome n'est

pas aplatie, la partie antérieure est constituée par une large membrane ondulante, le corps se retrécit en arrière et se transforme en une espèce de cône recourbé sur lui-même (grenouilles).

4° La surface du trypanosome est pectinée et le parasite prend parfois l'aspect d'une corne d'abondance (grenouilles, très rarement dans le sang des oiseaux).

5° Trypanosome fusiforme; la membrane ondulante fait défaut, ou du moins elle est tout à fait rudimentaire (poissons).

6° *Herpetomonas Lewisii* ou *trypanomonas murium* (Danilewsky), la membrane ondulante fait défaut, le parasite ressemble beaucoup aux formes jeunes des trypanosomes des premières espèces.

Les quatre premières variétés de trypanosomes paraissent être d'origine commune, le polymorphisme est en effet très commun chez les trypanosomes.

Nous décrirons successivement :

1° Les trypanosomes des oiseaux;

2° Les trypanosomes des poissons;

3° Les trypanosomes des grenouilles;

4° Les trypanosomes des mammifères (rat, hamster, cheval, etc.).

TRYPANOSOMES DES OISEAUX. — En 1850, Wedl a décrit des parasites du sang des oiseaux qui paraissent devoir être rapportés aux trypanosomes, mais les descriptions de Wedl sont très peu précises.

En 1885 Danilewsky a trouvé des trypanosomes dans le sang de plusieurs espèces d'oiseaux (chouette, rollier, etc.) et il a donné une description très complète de ces parasites.

Le trypanosome des oiseaux se présente sous l'aspect d'un corps cylindrique fusiforme, grisâtre, homogène; l'extrémité antérieure va en s'amincissant et se termine en un flagellum plus ou moins long. Une membrane ondulante, hyaline, incolore, va du flagellum à l'extrémité postérieure du parasite, (*a*, *b*, *c*, Planche I, fig. 1).

La membrane ondulante et le flagellum sont animés de

mouvements qui présentent une véritable coordination au point de vue de la vitesse et de la direction. On trouve en outre dans le trypanosome un noyau sphérique grisâtre.

Les trypanosomes les plus grands mesurent 45 à 60 µ de long sans compter le flagellum, les plus petits mesurent de 18 à 22 µ de long.

Le trypanosome est animé d'un mouvement spiralliforme; le flagellum est dirigé en avant et les mouvements se propagent du flagellum à la membrane ondulante.

C'est pour rappeler le mouvement spiralliforme de ces parasites que Gruby leur a donné le nom de Trypanosoma (de τρύπανον tarière, σῶμα corps).

La moelle des os des oiseaux est le siège d'élection de ces parasites; c'est là que les trypanosomes se développent et se multiplient, aussi trouve-t-on dans la moelle des os des variétés de formes plus nombreuses que dans le sang.

Le trypanosome peut prendre la forme amiboïde, le flagellum et la membrane ondulante se rétractent, le parasite devient sphérique, assez semblable à un leucocyte, et il se segmente (*f*, *g*, *h*, fig. 1).

La segmentation peut aussi se faire par division longitudinale, le noyau se divise, puis le corps lui-même, et un nouveau flagellum se développe (*d*, *e*, fig. 1).

Chacun des corpuscules provenant de la segmentation des corps amiboïdes a d'abord la forme d'un globule régulier muni d'un noyau. Lorsque la segmentation est terminée, les corpuscules passent de la forme sphérique à la forme ellipsoïde puis piriforme (*i*, *k*, fig. 1), un flagellum apparaît et s'allonge; ces formes ressemblent beaucoup à des monades. La longueur de ces éléments jeunes est de 9 à 10 µ sans compter le flagellum.

Les parasites restent longtemps à cette phase de développement (*trypanomonas* de Danilewsky) et si on ne connaissait pas leur genèse, leur parenté avec les trypanosomes pourrait sembler douteuse.

La trypanomonade a un corps piriforme l'extrémité postérieure est plus ou moins effilée; de l'extrémité antérieure part un flagellum très mobile; au centre du corps, noyau

grisâtre ; les mouvements sont assez énergiques, le flagellum toujours dirigé en avant (*l*, *m*, *n*, fig. 1).

La trypanomonade devient ensuite fusiforme ; en même temps le flagellum, au lieu d'être filiforme, prend l'aspect d'un prolongement du corps, comme dans le trypanosome.

Dans l'espace de 24 heures la trypanomonade peut acquérir la longueur d'une hématie.

Les trypanomonades peuvent se multiplier pendant la période mobile ; la multiplication a lieu alors par une scission longitudinale qui commence toujours par l'extrémité antérieure du flagellum. On rencontre souvent des groupes de trypanomonades réunies entre elles par leur extrémité postérieure et provenant de la scission en deux ou quatre du même parasite.

Le bord aplati et transparent de la trypanomonade ondule et se tord en spirale.

Les trypanomonades finissent par prendre la forme des trypanosomes, mais cette transformation est assez lente. Danilewsky n'a pas pu la suivre jusqu'à la fin, malgré de très longues observations (10 à 12 jours).

Les formes jeunes se rencontrent très rarement dans le sang périphérique, on les trouve surtout dans la moelle des os, la rate et le rein.

Les trypanosomes fusiformes vivent de 5 à 8 jours sans se déformer en dehors de l'organisme ; les trypanomonades peuvent rester vivantes 10 à 12 jours à la température ordinaire dans du sang recueilli au moyen d'une pipette ou dans une préparation histologique de sang bordée à la paraffine.

Danilewsky a trouvé le trypanosome dans le sang et dans la moelle des os des petits du rollier âgés de trois à quatre jours seulement ; il a remarqué que les trypanosomes s'observent seulement chez les oiseaux qui après l'éclosion sont nourris encore pendant quelque temps par leurs parents, jamais chez ceux qui cherchent eux-mêmes leur nourriture aussitôt après l'éclosion. Le trypanosome se développerait dans le tube digestif et particulièrement dans le jabot, et les petits seraient infectés par les parents.

En 1861 Eberth a signalé l'existence de trypanosomes dans

le tube digestif des oiseaux, mais les rapports de ces parasites avec les trypanosomes du sang ne sont pas établis.

TRYPANOSOMES DES POISSONS. — Ces parasites ont été trouvés pour la première fois par Valentin dans le sang de la truite, *Salmo fario*, en 1841.

Remak, Berg, Créplin, Gros, Wedl ont observé dans le sang de plusieurs espèces de poissons et particulièrement chez le brochet, la perche et la tanche des hématozoaires qui paraissent devoir être rapportés aux trypanosomes.

Mitrophanow a décrit en 1883 des trypanosomes trouvés par lui dans le sang de *Cobitis fossilis* et de *Carassius vulgaris;* ces parasites sont désignés par Mitrophanow sous le nom d'*Hæmatomonas Cobitis* et *H. Carassii.*

Danilewsky a retrouvé ces mêmes organismes chez différents poissons : *Cyprinus carpio*, *C. tinca*, *Cobitis fossilis*, *Perca fluviatilis*, etc.

Chalachnikow qui a fait ses recherches en 1886-1887 dans le gouvernement de Kherson et qui a étudié les trypanosomes dans le sang d'un grand nombre d'espèces de poissons, a donné une bonne description de ces parasites.

Chalachnikow décrit deux formes de trypanosomes des poissons :

1° Trypanosome à forme plate simple, qui a la même structure et qui subit les mêmes transformations que le trypanosome à forme plate de la grenouille.

2° Trypanosome fusiforme, identique au trypanosome des oiseaux, présentant les mêmes modes de multiplication.

Ces deux formes ne paraissent être que deux variétés, deux aspects du même parasite.

La figure 2 (Planche I) représente d'après Chalachnikow quelques-uns des aspects du trypanosome du brochet. Le trypanosome arrivé à son développement complet présente un à deux flagelles, une membrane ondulante et un noyau (*a*, *b*, *c*, *d*, *e*); il est animé de mouvements très vifs et mesure 20 à 30 μ de long. Le noyau se divise (*f*, *g*), les flagelles disparaissent et le parasite prend la forme amiboïde (*h*). Les corps amiboïdes donnent naissance par segmentation à de

jeunes trypanosomes (*k*) qui s'accroissent progressivement (*l*, *m* *n*) et qui peuvent se multiplier par division longitudinale. Ces trypanosomes jeunes, fusiformes, ont une grande analogie avec les trypanosomes ou trypanomonades des animaux à sang chaud, rat, etc.

On trouve chez les poissons comme chez les grenouilles beaucoup de trypanosomes dans les reins (Danilewsky).

Trypanosomes de la grenouille. — La première observation de trypanosome dans le sang de la grenouille est due à Gluge en 1842. Gluge trouva dans le cœur d'une grenouille un organisme microscopique, fusiforme, à extrémités effilées, portant sur le côté trois appendices (probablement membrane ondulante) qui étaient animés de mouvements très vifs, tandis que l'animalcule se déplaçait; le corps du parasite était transparent, sans trace d'organisation.

Ce parasite du sang de la grenouille fut retrouvé peu de temps après par Mayer qui lui donna le nom d'*amœba rotatoria*, puis par Gruby qui le désigna sous le nom de *Trypanosoma sanguinis*.

Wedl en 1850 signala cet organisme dans le sang de la rainette.

Ray Lankester le revit chez la grenouille en 1870; le croyant nouveau, il lui donna le nom d'*Undulina ranarum*.

Grassi a observé ce parasite chez la rainette et le crapaud commun.

Chalachnikow classe ainsi qu'il suit les formes de trypanosomes des grenouilles :

1° Trypanosome à forme plate avec trois variétés : *a*) forme plate simple, *b*) forme plate enroulée, *c*) forme transitoire, forme en spirale.

2° Trypanosome à forme pectinée avec deux variétés : *a*) forme pectinée en spirale, *b*) forme pectinée en spirale et en tube (en corne d'abondance).

Ces cinq variétés se trouvent dans le sang de *Rana esculenta*, *Rana temporaria* et de *Hyla arborea;* il est bien probable qu'il s'agit de formes variées d'un seul et même parasite polymorphe.

Le trypanosome de la grenouille a un état amiboïde bien caractérisé; la transformation du trypanosome à forme plate en corps amiboïde se fait avec une grande rapidité. Le corps amiboïde se segmente en 4 parties, puis au bout de quinze minutes en 8 parties, etc. Les éléments provenant de la segmentation se transforment en jeunes trypanosomes fusiformes qui parfois se divisent en deux par segmentation longitudinale.

La forme pectinée est caractérisée par des stries parallèles assez régulières qui sont dues à un plissement de la surface du protoplasma. Les trypanosomes à forme pectinée comme les trypanosomes à forme plate peuvent donner lieu à des corps amiboïdes qui se segmentent.

Le trypanosome des grenouilles mesure parfois 100 μ de long.

Le rein de la grenouille contient des formes primitives de trypanosomes qui sont rares dans le sang.

Les trypanosomes se rencontrent beaucoup plus souvent dans le sang de la grenouille en été qu'en hiver.

Trypanosomes des rats, hamsters, chevaux, chameaux, etc.; Herpetomonas Lewisii. — Gros et Chaussat ont signalé l'existence, dans le sang du mulot, de la taupe et du rat noir, de *vermicules* qui paraissent devoir être rapportés aux trypanosomes; mais c'est à Lewis que revient le mérite d'avoir donné la première description complète de ces parasites dans le sang du rat.

Lewis a observé, à Calcutta, dans le sang de *Mus decumanus* et de *Mus rufescens* un nombre considérable d'animalcules pourvus à l'une de leurs extrémités d'un long flagellum; le corps de ces animalcules était transparent, anhiste et mesurait 20 à 30μ de long sur 0,80 à 1μ de large; ces hématozoaires étaient animés de mouvements très vifs.

Lewis a rencontré ces parasites à Calcutta chez 29 pour 100 des rats examinés, les animaux infectés ne semblaient pas malades.

Griffith Evans a fait connaître en 1880 une maladie qui sévit aux Indes sur les chevaux, les mulets et les chameaux

et qui est désignée sous le nom de *surra*. Cette maladie qui a les caractères d'une fièvre rémittente est occasionnée par des hématozoaires qui ont été décrits d'abord sous le nom de spirilles (Evans), puis sous le nom de *Spirochœta Evansii* (Steel). Steel et Evans ont réussi à transmettre cette maladie aux chiens, aux chevaux et aux mulets.

D'après Lewis le parasite de la surra ne serait autre que l'hématozoaire décrit par lui dans le sang du rat, cette opinion a été généralement admise.

Crookshank a retrouvé le parasite de Lewis 25 fois sur 100 dans le sang du rat d'Europe. J'ai pu constater, de mon côté, que cette maladie parasitaire n'était pas rare chez les rats à Paris.

Danilewsky a donné à ces parasites le nom de *Herpetomonas Lewisii;* il ne paraît pas douteux qu'il s'agisse de trypanosomes très voisins de ceux qui ont été décrits plus haut, très voisins surtout des trypanosomes des oiseaux.

Chalachnikow a trouvé le parasite de Lewis dans le sang de *Mus decumanus* et de *Cricetus frumentarius*.

A l'état de mouvement ces hématozoaires ont la forme de corps aplatis, fusiformes, souvent enroulés sur eux-mêmes, d'un gris mat, avec une extrémité tranchante, l'autre extrémité se terminant par un flagellum (*a*, *b*, *c*, fig. 3, Planche I); à l'intérieur on remarque une tache claire qui paraît être un noyau.

En faisant agir les vapeurs d'acide osmique sur le sang, c'est-à-dire en tuant les parasites en même temps qu'on les fixe dans leur forme, on constate les particularités suivantes. L'animalcule au lieu d'être fusiforme est aplati, une des extrémités se termine par un prolongement tranchant, l'autre par un long flagellum; sur un des bords on voit une série de plis ou de retroussis (*d*, *e*, *f*, fig. 3).

Chalachnikow a réussi à cultiver ces parasites dans du sérum de sang de chien préparé aseptiquement. Six jours après avoir ensemencé le sérum avec du sang renfermant les parasites de Lewis, on observait, outre les formes ordinaires, de nouvelles formes à différents stades de développement.

On trouvait des corps protoplasmiques assez semblables

à des leucocytes, avec de petites sphères brillantes à l'intérieur, quelquefois un de ces éléments présentait une scissure et formait deux sphères (*g*, *h*, *i*, fig. 3. Planche I); d'autres fois ces sphères se divisaient en corps fusiformes (*j*,) et donnaient ainsi naissance à une colonie de jeunes parasites. La culture renfermait un grand nombre de jeunes parasites fusiformes libres à divers degrés de leur développement (*k*, *l*, *m*, *n*, fig. 3), quelquefois les jeunes trypanosomes étaient réunis par une extrémité (*m*).

La multiplication paraît donc pouvoir se faire ici, comme pour les trypanosomes des oiseaux, des poissons et des grenouilles, par les corps amiboïdes ou par division longitudinale des jeunes trypanosomes.

Trypanosome du lapin, du cobaye. — F. Jolyet et B. de Nabias ont trouvé quatre fois sur dix, dans le sang du lapin, à Bordeaux, des trypanosomes (*Journ. de méd. de Bordeaux*, 1er mars 1891).

Dans le sang frais, ces parasites se meuvent avec une grande rapidité au milieu des hématies auxquelles ils impriment des mouvements très vifs. Leur corps est allongé et transparent, cylindrique vers la partie moyenne, effilé en avant et terminé en arrière par un flagellum.

Ces trypanosomes ont une grande vitalité; au bout de cinq jours, ils sont encore vivants dans une préparation de sang frais simplement lutée et conservée à la température ordinaire.

Sur des préparations de sang desséché, fixé par les vapeurs d'acide osmique et coloré avec des solutions concentrées de violet dahlia ou de fuchsine, on constate ce qui suit : Le parasite mesure, en comprenant le flagellum, de 30 à 36 μ de long, sur 2 à 3 μ de large vers la partie moyenne. Il existe une membrane ondulante très étroite qui s'arrête à la naissance du flagellum, et on distingue plus ou moins nettement un noyau.

Jolyet et de Nabias n'ont pas réussi à voir comment se faisait la reproduction.

Le plus souvent, les lapins qui présentaient ces parasites

étaient amaigris, chétifs et avaient eu de la diarrhée, chez quelques animaux on trouvait plus de 50 parasites dans une goutte de sang.

Künstler a décrit un parasite semblable dans le sang du cobaye.

L'histoire des trypanosomes présente encore bien des obscurités ; on ne sait pas si les parasites décrits plus haut forment des espèces distinctes, ne pouvant pas se transformer l'une dans l'autre, ou bien s'il s'agit simplement de variétés d'un même parasite modifié par le milieu dans lequel il se trouve.

On ne sait pas non plus exactement comment les trypanosomes se propagent; il est probable que cette propagation se fait par les voies digestives; les jeunes oiseaux qui ne mangent pas seuls immédiatement après l'éclosion paraissent pouvoir être infectés par leurs parents.

On peut espérer toutefois qu'on arrivera sans trop de peine à résoudre ces questions ; l'étude des trypanosomes est en effet beaucoup plus facile que celle des sporozoaires, de l'hématozoaire du paludisme en particulier.

Les trypanosomes vivent assez longtemps en dehors de l'organisme et on arrive à les cultiver dans le sérum du sang ; il est assez facile de les inoculer d'un animal à un autre animal de même espèce ; enfin, il s'agit de parasites beaucoup plus volumineux que les hématozoaires du paludisme et que les sporozoaires voisins trouvés dans le sang de différents animaux.

EXPLICATION DE LA PLANCHE (Pl. I.)

Fig. 1.

Trypanosome des oiseaux (d'après Danilewsky).

a, *b*, Trypanosome fusiforme.

c, *d*, *e*, Division du noyau, puis du corps du trypanosome avec formation d'un nouveau flagellum.

f, *g*. Stade sphérique.

h, *i*, Les corps sphériques se transforment en éléments piriformes.

k, Phase plus avancée de la métamorphose.

l, *m*, *n*, Formes jeunes du trypanosome ou trypanomonades.

Fig. 2.

Trypanosome du brochet (d'après Chalachnikow).

a, b, c, d, e, f, Différents aspects du trypanosome du brochet avec un ou deux flagelles.
g, Division du noyau.
h, i, Corps amiboïde.
k, Jeunes trypanosomes.
l, m, n, Les mêmes en voie d'accroissement.

Fig. 3.

Trypanosome des rats (d'après Chalachnikow).

a, b, c, d, e, f, Différents aspects de l'herpétomonas (rat, hamster, etc.)
g, h, i, Pseudoleucocytes.
j, Division des pseudoleucocytes.
k, l, m, n, Formes jeunes résultant de la division des pseudoleucocytes.

BIBLIOGRAPHIE

G. Valentin, *Ueber ein Entozoon im Blute von Salmo-fario. Müller's Archiv.*, 1841, p. 435.

G. Gluge, *Ueber ein eigenthümliches Entozoon im Blute des Frosches. Müller's Archiv.*, 1842, p. 148.

Gruby, *Sur une nouvelle espèce d'hématozoaires. Trypanosoma sanguinis. Acad. des sciences*, 1843. *Comptes rendus*, XVII, p. 1134.

Gros, *Observ. et inductions microscopiques sur quelques parasites. Bulletin de la Soc. imp. des naturalistes de Moscou*, 1845.

C. Wedl, *Beitrage zur Lehre von den Hematozoen. Denkschriften der Wiener Akad. der Wissen.*, 1850.

E. Ray Lankester, *On Undulina. Quaterly Journal of Microsc. Science*, 1871.

T.-R. Lewis, *Flagellated organisms in the blood of healthy Rats. Quaterly Journ. of Microsc. Science*, 1879, p. 109.

Kunstler, *Recherches sur les infusoires parasites. Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 1883, p. 755.

B. Grassi, *Sur quelques protistes endoparasites appartenant aux classes des Flagellata, Lobosa, Sporozoa et Ciliata. Archives italiennes de biologie*, 1882-1883.

Mitrophanow, *Beitrage zur Kenntniss der Hematozoen, Biologisches Centralblatt*, 1883.

E. M. Crookshank, *Flagellated Protozoa in the blood of diseaded and apparently healthy animals. Jour. of the R. Microsc. Society*, p. 913, 1886.

Danilewsky, *Matériaux pour servir à la parasitologie du sang. Archives slaves de biologie*, 1886-1887.

Du même, *Recherches sur la parasitologie comparée du sang. Zooparasites du sang des oiseaux.* Kharkow, 1888 (ouvrage publié en langue russe).

R. Blanchard, article *Hématozoaires* in *Diction. encyclop. des Sciences médicales* et *Traité de zoologie médicale*, 1889, I, p. 69.

Van Dyke Carter, *Sur la maladie infectieuse du rat et du cheval dans l'Inde. Mém. scientif. des médecins milit. des Indes.* Calcutta, 1888.

Chalachnikow, *Recherches sur les parasites du sang chez les animaux à sang froid et à sang chaud.* Kharkow, 1888.

Danilewsky, *Nouvelles recherches sur les parasites du sang des oiseaux.* Kharkow, 1889.

F. Jolyet et B. de Nabias, *Journ. de méd. Bordeaux*, 1er mars 1891. *Compte rendu* par Capitan, in *Médecine moderne*, 1891, p. 239.

V

DE L'ABSORPTION DES CORPS SOLIDES[1]

Par M. le Dr E. CASSAET

Médecin des hôpitaux de Bordeaux

PLANCHES II ET III

Nos connaissances sur l'absorption des corps solides sont encore primitives; sa réalité même est mise en doute par un grand nombre de physiologistes. On a, il est vrai, souvent prouvé que des corps solides, inorganiques et vivants, introduits dans nos tissus, en pouvaient complètement disparaître; mais cette disparition a presque toujours été considérée comme le fait d'un changement d'état du corps inclus; d'insoluble il devenait soluble.

D'autres auteurs, au contraire, sans se préoccuper de la possibilité de cette transformation, ont conclu de la disparition à l'absorption des corps solides, et peut-être les remarquables expériences de Flourens, les premières qui aient été bien conduites dans ce sens, pourraient-elles de ce chef être tenues en suspicion.

Avant lui, quelques auteurs avaient abordé cette question; parmi eux il convient de citer surtout Savary, qui en fit l'objet de sa thèse inaugurale.

Depuis le travail de Flourens, la plupart des constatations similaires ont été consignées dans les divers traités de physiologie. Celui de Longet renferme à ce sujet le plus grand

1. Paris, Doin, 1892.

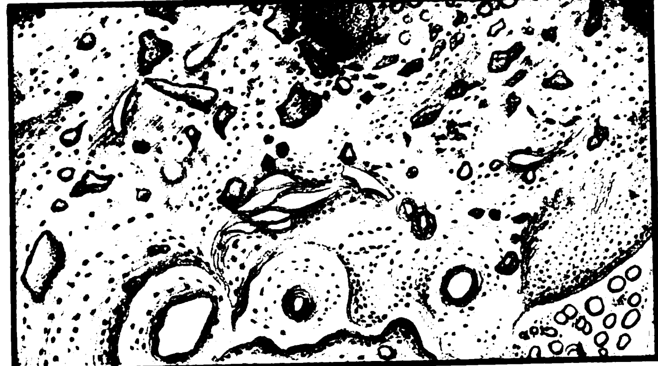


Fig. 1. E. Cassaet, ad. nat.

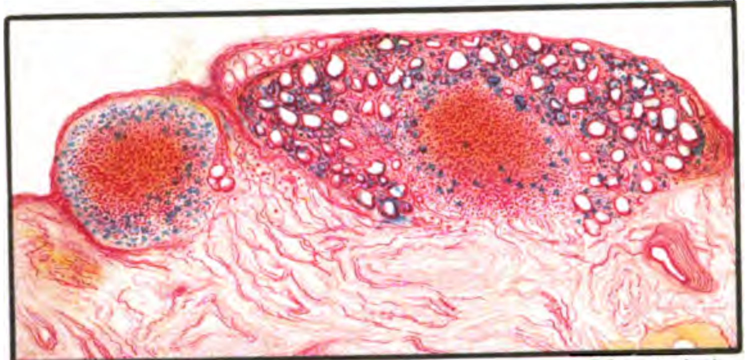


Fig. 2. E. Cassaet, ad. nat.



Fig. 3. G. Fieux, ad. nat.



Fig. 4. E. Cassaët, ad. nat.

IMP. ...



Fig. 5.

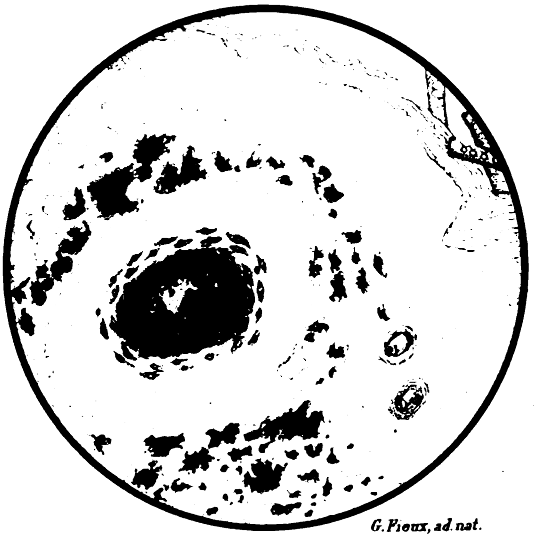


Fig. 6.



Fig. 7.


G. Fieux, ad nat.

Fig. 5.

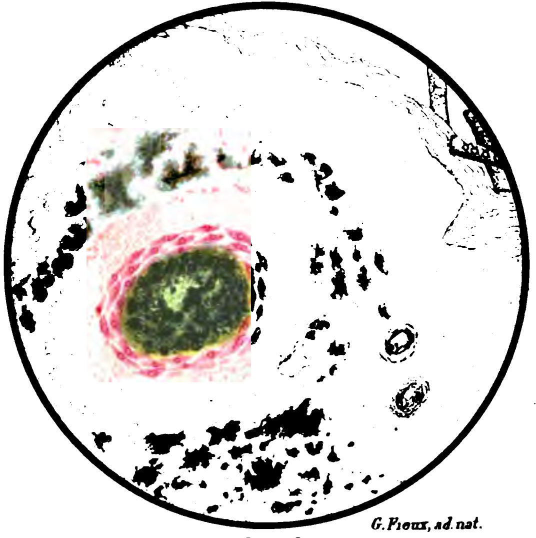

G. Fieux, ad nat.

Fig. 6.


G. Fieux, ad nat.

Fig. 7.



nombre de documents; néanmoins l'opinion de ce savant n'en fut pas ébranlée. Comme lui, Littré, Holländer et P. Bert nièrent aussi cette absorption; de même Béclard, pour les matières pulvérulentes, tandis qu'il acceptait la possibilité de la résorption des matières organisées.

Le nombre des constatations positives augmentait cependant de jour en jour : Chaussier avait noté la disparition d'un calcul inclus dans le tissu cellulaire; les hygiénistes signalaient le transport dans le hile des poumons des parcelles charbonneuses introduites dans les cavités bronchiques; divers auteurs avaient vu la résorption de masses fœtales dans la cavité utérine; les histologistes avaient consigné les métamorphoses de certains organes tels que la queue du têtard, sans pouvoir en fournir encore une explication satisfaisante, lorsque enfin l'étude de l'absorption dans le règne végétal vint donner un nouvel élan à la question.

De Bary observa que les plasmodies pouvaient émettre de leur masse sarcodique de véritables tentacules qui, peu à peu, entouraient les corps solides du voisinage, se les incorporaient en quelque sorte et les digéraient probablement en partie, car, après une inclusion de quelque durée, ces corps étaient rejetés, et paraissaient avoir subi des modifications de forme, peut-être de composition.

Les mêmes constatations, renouvelées depuis sur d'autres végétaux, ont été reprises dans ces derniers temps, et avec une grande sagacité pour les animaux inférieurs. La preuve de l'altération des parcelles solides incluses dans le corps des infusoires a été fort ingénieusement donnée par M. Le Dantec.

Chez les animaux d'une organisation plus élevée et chez l'homme même, semblables phénomènes ont été souvent observés notamment par Briand et Chaudé, Lacassagne et Magitot, Vibert, Masse, Rouget, Virchow, Auspitz, dans le tissu cellulaire; par Donders, Marfelds, Meusonides, Moleschott, Crocq, Œsterlen, Wittich, Onimus, Thanhöffer et Landois, Balogh, M. Duval, Zawarykin, Schœfer, J. Renaut, dans le tube digestif, surtout à propos de l'absorption des graisses; par Recklinghausen, Dombrowsky, Michaëlis, Heidenhain, Ziegler, Weiss, Auspitz, Baumgarten dans le péritoine; par

Dybkowsky, dans la plèvre; par Carrieu, dans le poumon.

Mais la généralisation de ces résultats à tout l'organisme, la conception de ce fait non comme une exception mais comme la règle, l'idée que nos tissus sont formés, outre un grand nombre d'éléments différenciés et définitivement fixes, d'une foule de cellules pouvant aller et venir dans nos tissus, pour enlever les corps inutilisables venus de l'extérieur ou les déchets du fonctionnement des organes, cette idée appartient tout entière à Metschnikoff.

C'est, en effet, dans le rôle de ce qu'il appelle les microphages, qu'il faut rechercher le mécanisme de l'absorption des corps solides. Car, pour qu'une parcelle soit absorbée, il ne suffit pas qu'elle ait pénétré dans les vaisseaux, sanguins ou lymphatiques, et que, plus tard, au hasard de la circulation, elle se soit fixée dans tel ou tel organe.

On ne doit considérer comme absorbés que les corps qui : 1° mis en contact avec les tissus subissent de leur fait des modifications telles que d'insolubles ils deviennent solubles pour disparaître ensuite au milieu des liquides de l'organisme, et 2° ceux qui, inclus en nature dans les divers éléments, sont détruits sur place, transportés ailleurs ou enkystés.

L'absorption cellulaire résume donc l'histoire de l'absorption des corps solides; c'est elle, seule, que toutes mes expériences mettent en relief. On ne peut cependant conclure que les parcelles étrangères seront ultérieurement modifiées, entamées, digérées; qu'il se fera des échanges entre leur masse et le protoplasma et que ces échanges seront forcés.

On peut concevoir, en effet, telle parcelle solide qui résistera à la puissance de plusieurs générations de phagocytes et sera définitivement enkystée par elles; mais il est probable que, dans la plupart des cas et en raison de leur petit volume, les corps solides absorbés sont peu à peu usés et peut-être rejetés en nature par les divers émonctoires, comme le fait paraît résulter de quelques-unes de mes expériences.

Je n'ai pas cru devoir en instituer pour étudier l'absorption pulmonaire, l'histoire anatomique des pneumokonioses et particulièrement de l'anthracosis me paraissant complètement élucidée, de même que les différentes voies suivies par les

phagocytes pour arriver dans les ganglions bronchiques depuis le parenchyme pulmonaire.

Mes expériences ont été faites sur différents animaux: lapins, cobayes, grenouilles, avec des corps solides inorganiques ou organiques et successivement sur le péritoine, le sac lymphatique dorsal, le tissu cellulaire, le tube digestif et la chambre antérieure.

I. — PÉRITOINE

Première série.

Cette première série comprend quatre animaux: deux cobayes et deux lapins auxquels j'ai pratiqué des injections intra-péritonéales de liquide tenant en suspension du bleu de Prusse insoluble, du vermillon et du charbon de Belloc.

Dans tous les cas, l'injection a été précédée d'une laparotomie antiseptique et jamais il n'y a eu d'infection de la plaie.

Les animaux ont été sacrifiés le quatrième, le sixième, le neuvième et le onzième jour ; les résultats ont été chez les cobayes et les lapins absolument comparables.

Ce sont les suivants :

1° Dans les premiers jours qui suivent l'inclusion des parcelles pulvérulentes on note une irritation de la séreuse d'autant plus vive que les corps sont plus anguleux : les cellules endothéliales se gonflent et prolifèrent, le tissu conjonctif se vascularise et il se fait une diapédèse abondante.

Les éléments embryonnaires sont alors nombreux autour du corps étranger; ils arrivent au contact des différents blocs et, si ceux-ci sont trop volumineux pour être absorbés, peu à peu se transforment en cellules fusiformes. Au milieu de ces cellules se développent plus tard des fibrilles et le tissu conjonctif est complètement organisé au bout de onze jours. C'est le premier stade de l'absorption: c'est la *phase d'enkystement* que représente la fig. 1.

2° Cependant on retrouve dans quelques organes des particules qui paraissent absolument indépendantes des éléments voisins et qui n'ont subi de leur part aucun enkystement;

elles sont ordinairement beaucoup plus volumineuses que les cellules migratrices et fortement acuminées. Il semble qu'en raison de leurs propriétés physiques elles sont en voie de progression dans les tissus, qu'elles les *pénètrent mécaniquement*, sans qu'on puisse pour cela affirmer leur absorption.

3° Mais en outre des gros blocs que les cellules fusiformes arrêtent et fixent il en est de plus petits qui sont véritablement absorbés ; cette absorption est même intense : on voit fréquemment trois ou quatre parcelles dans une même cellule. Quelquefois ces parcelles ne sont englobées qu'en partie dans la masse protoplasmique et elles buttent contre le noyau qu'elles rejettent à la périphérie, après l'avoir déformé en lui formant une sorte de hile (v. fig. 4).

Cette absorption commence avec la période d'enkystement et se continue ensuite aussi longtemps que les amas contiennent des blocs transportables ; elle s'observe dans tous les tissus, aussi bien dans le péritoine que dans le foie, la rate, l'intestin, le pancréas, etc. Elle revient pour la plus grande part aux cellules migratrices ou globules blancs ; les cellules fusiformes du tissu conjonctif, les cellules endothéliales adultes et quelques rares cellules géantes en contiennent aussi ; enfin j'ai pu en constater dans trois ou quatre cellules pancréatiques. C'est la *phase d'absorption cellulaire*.

4° Lorsque les parcelles solides, déjà absorbées, se sont accumulées au voisinage d'un vaisseau, la paroi de ce vaisseau s'enflamme; quelquefois cependant les cellules migratrices pénètrent dans sa cavité, même sans effraction ni modification de la structure de la paroi. Cette *pénétration vasculaire* était autrefois considérée comme le critérium de l'absorption. J'ai déjà donné les raisons qui me faisaient rejeter cette manière de voir.

5° Le courant sanguin et lymphatique s'empare alors des cellules migratrices. Plus nombreuses dans les torrents lymphatiques, elles aboutissent bientôt aux diverses variétés de tissu lymphatique : tissu lymphoïde diffus, masses adénoïdes, ganglions , qui les filtrent et les retiennent. Quelquefois elles dépassent les ganglions lymphatiques de la région et s'arrêtent dans des lacunes lymphatiques plus éloignées où par

leur juxtaposition elles forment de véritables thromboses exclusivement cellulaires. C'est ainsi que dans les espaces lymphatiques péritesticulaires il m'a été possible de reconnaître des accumulations de leucocytes chargés de matière colorante et disposés en série linéaire par l'adossement des deux parois. Dans les points où cette sorte de rivulation était moins marquée, où les parcelles solides étaient plus volumineuses, la couche de revêtement de la vaginale était enflammée et dépolie. Enfin il existait de distance en distance un exsudat fibrillaire peu considérable qui avait aggloméré cellules et grumeaux et quelquefois les deux feuillets qui limitaient l'espace lymphatique dont la cavité était oblitérée.

Puis de ce nouveau centre d'agglomération les globules blancs se créaient un passage dans les tissus voisins et j'ai pu noter un point où la paroi des canalicules séminifères avait été presque complètement usée. Il se fait donc dans ce cas une véritable *diffusion* secondaire dans tout l'organisme.

6° Elle est souvent si complète qu'il est véritablement impossible de poursuivre les phagocytes au milieu des tissus. Je n'ai pu que dans deux coupes observer une chute de ces cellules dans la cavité intestinale.

J'ai cependant noté dans la rate une accumulation de parcelles colorantes très fines, complètement indépendantes des éléments du voisinage. Ce fait me paraît digne d'être signalé car la dispersion des parcelles et la profondeur à laquelle elles étaient retenues dans le parenchyme ne me permettent pas d'admettre de pénétration mécanique. Il y avait donc eu transport ; mais il m'est impossible de dire quelle part en revient aux phacocytes ; je suppose cependant qu'on ne peut incriminer la seule *vis a tergo* du courant sanguin et lymphatique et qu'il faut ici encore incriminer un phénomène vital.

Le résultat de ce transport leucocytique serait peut-être la destruction des cellules microphages par les cellules macrophages de la rate ainsi que l'a indiqué Metschnikoff ; je n'ai pu saisir cette destruction sur le fait. J'incline plutôt à croire que, ne pouvant digérer les corps qu'ils avaient absorbés, les globules blancs s'en sont débarrassés dans la rate, comme le fait peut s'observer sur la platine du microscope et comme de Bary l'a

matière colorante; mais les constatations qui eussent permis d'accepter le transport ultérieur par voie sanguine manquaient un peu de précision.

J'ai supposé qu'en faisant des injections dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille et en examinant, deux ou trois jours après, le sang contenu dans les cavités cardiaques, je pourrais peut-être y rencontrer des leucocytes contenant des parcelles solides.

Le manuel opératoire a été le suivant : la grenouille étant vivante, j'ai ouvert la cage thoracique et le péricarde, puis irrigué pendant quelques minutes la surface du cœur afin d'en enlever toute la lymphe. Après avoir isolé le cœur et sectionné le ventricule, j'ai recueilli sur des lames du sang qui a été aussitôt exposé à des vapeurs d'acide osmique.

Le deuxième, le troisième et le huitième jour après l'injection il existait des parcelles colorantes dans le sang; elles étaient presque en entier contenues dans les globules blancs. Ceux-ci peuvent donc, même quand ils contiennent des parcelles solides en assez grande quantité pour voir leur volume doublé, redevenir de véritables cellules sanguines et diffuser dans tous les tissus les corps étrangers d'abord localisés et enkystés.

III. — TISSU CELLULAIRE

Les expériences de cette série ont été au nombre de trois; les animaux ont reçu dans la paroi abdominale quelques centimètres cubes d'eau tenant en suspension du bleu de Prusse, du vermillon et du charbon; ils ont été sacrifiés six jours après.

Dans les trois cas le corps étranger a occasionné une inflammation intense du tissu cellulaire et une diapédèse abondante dont le résultat a été l'analogue de celui constaté antérieurement dans le péritoine, c'est-à-dire l'enkystement complet du corps étranger et l'absorption par les cellules embryonnaires et fusiformes de toutes les parcelles peu volumineuses. Puis ces cellules ont pénétré dans les vaisseaux comme

il a été dit plus haut, ou se sont diffusées dans les tissus voisins.

On en voit aussi qui se sont fixées au milieu des fibres de la membrane d'enkystement en prenant des formes comparables à celles des cellules plasmatiques; ce serait même là une véritable transformation au dire de Rouget, mais M. Ranvier a prouvé dernièrement qu'elles forment alors des éléments spéciaux, les clasmatocytes, qui peuvent ultérieurement donner naissance à de nouvelles cellules migratrices.

Enfin, l'ensemble de la coupe présente en certains points l'aspect d'un tissu conjonctif lâche, lacunaire, dont la nature m'a paru assez difficile à établir. Je crois cependant qu'on peut comparer cette disposition à celle que Chandelux et Larroque, plus tard Champeil et enfin Renaut (de Lyon) ont décrite sous le nom de « réticulation de la marge du tubercule fibreux ».

Pour ces auteurs, la réticulation serait le fait des cellules migratrices qui écartent peu à peu les faisceaux conjonctifs dont les tracés anastomotiques forment le réseau signalé plus haut; puis les grosses travées peuvent elles-mêmes être attaquées et trouées par les phagocytes, et le tissu ressemble alors au tissu lymphoïde diffus.

On retrouve donc ici encore une analogie complète dans la réaction que l'organisme oppose à l'envahissement bacillaire ou au traumatisme que produirait le corps étranger. Cette disposition nous explique aussi la formation de ce tissu spécial que j'ai signalé dans l'aisselle du cobaye ayant servi pour l'expérience I, et que j'ai désigné sous le nom de tissu lymphoïde diffus et de masses adénoïdes.

Il semble que des ganglions lymphatiques d'abord incomplets, puis de plus en plus parfaits, puissent se former au fur et à mesure des besoins d'enkystement de l'organisme; c'est du reste une disposition que His avait déjà signalée. Elle a été représentée dans les figures 2 et 3, et on peut voir que l'arrêt des phagocytes s'est fait autour des masses folliculaires des ganglions, comme le fait se passe dans quelques maladies infectieuses.

Dans un cas, au milieu du tissu fibreux qui confine au derme, j'ai observé quelques formations épithéliales intéres-

santes, dont la coupe a été représentée dans les figures 5, 6 et 7.

C'est d'abord une brusque dépression qui part de la surface de la peau, et présente une disposition analogue aux cryptes muqueuses que l'on observe au-dessus des follicules clos; dans son centre, le vermillon est accumulé et congloméré par une sorte d'exsudat jaunâtre, que limite à la périphérie une membrane formée de plaques épidermiques. Celles-ci font exactement suite aux stratifications du revêtement cutané, et elles sont composées de toutes les couches que l'on observe normalement sur ce revêtement : la couche cylindrique, celle des cellules crénelées, le stratum granulosum, le stratum conseum.

L'évolution cornée a été telle que les plaques de la superficie, en raison de l'invagination, sont complètement au contact du corps étranger qu'elles enkystent.

Dans une partie plus profonde, cette évolution est plus nette encore, et l'épithélium des couches crénelées s'est développé dans un point qui paraît correspondre à une résistance moins grande du tissu conjonctif ambiant.

On peut considérer cette néoformation sous-cutanée comme représentant les trois stades successifs de la formation d'un kyste épidermique : invagination de la peau en doigt de gant, oblitération du goulot, kyste complet. On sait en effet que l'inclusion de lambeaux épidermiques peut donner naissance à des kystes de même nature, et que le fait s'observe quelquefois après des traumatismes légers; dans le cas actuel, le traumatisme avait été le fait de la pénétration de l'aiguille de la seringue de Pravaz.

Le tissu conjonctif se comporte donc vis-à-vis des corps étrangers comme le péritoine : l'absorption cellulaire y est même plus intense, mais les migrations des phagocytes moins faciles et moins rapides. La différence observée dans la rapidité de cette migration suivant la différence de structure des tissus pourrait peut-être suffire à expliquer quelques particularités du chimiotaxisme. Il ne faut cependant pas en faire la règle générale qui préside aux diverses fonctions des cellules migratrices.

IV. — TUBE DIGESTIF

Deux lapins, nourris pendant vingt-deux et vingt-huit jours avec du son, auquel j'avais mélangé une forte proportion de bleu de Prusse, ont donné les mêmes résultats expérimentaux.

La muqueuse du tube digestif, légèrement irritée par le corps étranger, sécrète une grande quantité de mucus, qui fixe les parcelles solides, mais elle n'est modifiée ni dans l'estomac ni dans l'intestin. Au milieu du mucus, on observe quelques leucocytes pleins de bleu, et quelques cellules glandulaires non desquamées en contiennent aussi.

On retrouve des cellules migratrices dans l'intérieur des ganglions lymphatiques; le foie au contraire ne contient pas de matières colorantes : le transport ne s'est donc effectué que par la voie lymphatique.

Mais il ne se fait, au niveau de l'intestin grêle, ni pénétration mécanique, ni absorption cellulaire des corps solides. Ces expériences diffèrent absolument de celles d'un grand nombre d'auteurs, peut-être parce qu'elles n'ont pas été faites dans des conditions absolument similaires.

Donders et Meusonides, Crocq, Œsterlen, au lieu du bleu de Prusse, ont utilisé le charbon. Celui-ci possède des arêtes plus vives, des pointes plus acérées qui facilitent sa pénétration mécanique; c'est ce qui me l'a fait rejeter. Cependant, Crocq n'a constaté son absorption qu'après la chute de l'épithélium, c'est-à-dire à la suite d'une altération marquée de la muqueuse.

Œsterlen a obtenu l'absorption du bleu, mais les détails de son expérimentation m'ont fait défaut.

Pour ce qui est de l'absorption des graisses, l'opinion de Thanhöffer et Landois (absorption par les bâtonnets de Brettauer et Steinbach), de M. Duval et Balogh (absorption par l'épithélium) est contestée.

Comme Zawarykin, Schafer et Renaut (de Lyon) l'ont noté pour les graisses, je dois attribuer à l'action des globules blancs seuls l'absorption des corps solides dans le tube digestif. Mais

je ne l'ai constatée que dans l'estomac, et non dans l'intestin grêle. Je n'ai pu observer la migration dans les cloisons interglandulaires, puis entre les cellules de revêtement, des cellules migratrices, comme le veut Zawarykin, non plus que la perforation des cellules de revêtement qu'a signalée Renaut.

L'absorption des corps solides par le tube digestif n'a qu'une minime importance.

Le mécanisme de l'absorption des graisses, encore soumis à bien des discussions, mérite, d'après le résultat des expériences précédentes, d'être repris.

Car, si on admet que les globules de la graisse émulsionnée, une fois qu'ils sont englobés dans cette sorte de membrane que Balogh a décrite sous le nom de membrane haptogène, peuvent être considérés comme des particules solides et doivent être absorbés comme tels, il est difficile de ne pas faire intervenir pour cette absorption l'activité cellulaire des leucocytes.

D'autre part, si les leucocytes se comportent vis-à-vis des globules graisseux, comme on semble l'admettre aujourd'hui généralement, c'est donc en raison de la nature même des globules graisseux, et non parce qu'ils constituent de petits corps solides. Les corps pulvérulents devraient en effet, dans ce dernier cas, suivre le régime commun et j'ai prouvé plus haut qu'il n'en était rien.

V. — CHAMBRE ANTÉRIEURE

M. le professeur agrégé Lagrange ayant pratiqué sur deux cobayes l'inoculation de fragments de squirrhe du sein, dans la chambre antérieure, a constaté, deux mois après l'inoculation, la disparition complète du fragment carcinomateux, sauf dans l'un des yeux où il a reconnu le mécanisme de sa disparition.

Il s'était produit tout autour de la masse inoculée un exsudat contenant des cellules embryonnaires, infiltrant les fragments et les désorganisant. Les cellules épithéliales du carcinome disparaissaient pour faire place aux cellules conjonctives; de même des cellules embryonnaires capables de

sortir de l'humeur aqueuse par les voies de l'angle de filtration s'étaient substituées aux travées et aux cloisons fibreuses.

La résorption était presque complète; il ne restait plus que quelques cellules épithéliales, reliquat du carcinome, au milieu des cellules embryonnaires de nouvelle formation. Le tissu conjonctif adulte, qui formait la charpente du fragment inoculé, avait complètement disparu.

Par comparaison avec les résultats des inclusions faites dans le péritoine et signalées plus haut, on peut dire que la durée du séjour des tumeurs dans les points inoculés est variable et leur résorption plus ou moins lente, suivant leur constitution. Les tissus formés presque exclusivement de cellules jeunes semblent se défendre plus longtemps contre l'absorption et paraissent capables de se nourrir par simple imbibition. Ceux au contraire qui sont formés de parties plus torpides, dont la nutrition est moins intense, se défendent moins facilement contre l'agression des cellules migratrices.

Les résultats obtenus par M. Lagrange permettent d'affirmer que, de même que pour les corps inorganiques, l'absorption est exclusivement cellulaire dans la chambre antérieure.

En résumé, quels que soient les corps inclus et le lieu de leur inclusion, le mécanisme de leur absorption est toujours le même : elle est exclusivement le fait de la phagocytose. Il n'y a de différence avec les faits signalés par Metschnikoff que parce qu'elle est plus limitée, moins intense et n'entraîne pas de phénomènes généraux (fièvre, etc.). Les corps solides insolubles étant moins irritants que les microbes, l'inflammation qu'ils déterminent est exclusivement plastique; elle n'est jamais suivie de nécrobiose ou de suppuration, terme ultime de la lutte que soutiennent les cellules de défense contre les micro-organismes et leurs produits de sécrétion.

EXPLICATION DE LA PLANCHE II.

Fig. 1.

Coupe d'un point du mésentère où s'est produit l'enkystement du bleu de Prusse après injection dans la cavité abdominale; le grossissement n'étant que de 80 D. environ, on n'aperçoit que les gros blocs, les parcelles absorbées déjà par les cellules restant invisibles.

Fig. 2.

Coupe d'une masse adénoïde de l'aisselle. La matière colorante incluse dans les cellules migratrices s'est répartie tout autour des follicules, qui sont à peine pénétrés. Aucune des parcelles transportées ne dépasse en volume une cellule migratrice.

Fig. 3.

Coupe de la mammaire interne et d'un ganglion situé dans le voisinage. La disposition des parcelles solides est la même que dans la coupe précédente. Dans les deux cas le bleu de Prusse avait été injecté dans la cavité abdominale.

Fig. 4.

Phagocytes chargées de matière colorante après injection intra-péritonéale et retrouvées dans des sinus lymphatiques péri-testiculaires, où elles formaient de véritables thromboses exclusivement cellulaires. Cette disposition a été, comme les précédentes, dessinée à la chambre claire.

PLANCHE III.

Fig. 5.

Premier stade de formation d'un kyste épidermique : dépression en doigt de gant de la peau autour d'un amas de vermillon.

Fig. 6.

Deuxième stade. Autour du vermillon on constate la présence de plusieurs couches d'épithélium pavimenteux stratifié, dont l'évolution cornée se fait comme dans les lobules de l'épithélioma, c'est-à-dire au contact du corps étranger.

Fig. 7.

Après enkystement complet du corps étranger, l'épithélium continue à évoluer vers les parties profondes du tissu cellulaire sous-cutané; mais toutes les cellules restent normales et il n'y a pas de transformation métatypique.

VI

UN CAS DE PARALYSIE ALTERNE

Par M. A. GOMBAULT,

Médecin de l'hospice d'Ivry.

L'observation suivante répond au type classique de la paralysie alterne : paralysie du côté droit pour les membres, paralysie du côté gauche pour la face ; cette dernière paralysie présentant les caractères cliniques de la paralysie faciale de cause périphérique. De plus, cet ensemble de symptômes s'est développé à la suite et par le fait d'une lésion en foyer située dans la partie gauche de la protubérance annulaire. Il s'agit donc d'un fait sinon vulgaire, du moins appartenant à une catégorie bien connue. Ce qui nous engage à le publier, ce qui peut le rendre utile, c'est qu'il nous a été possible de déterminer avec une précision suffisante, au moyen de coupes histologiques, les limites et le mode de disposition du foyer ainsi que sa nature, et que les cas pour lesquels un semblable travail a été fait ne nous ont pas paru bien nombreux. Les renseignements ainsi obtenus permettent de penser que si un semblable examen était pratiqué plus souvent, on pourrait en tirer d'utiles indications relatives au mode de disposition, peut-être même aux fonctions des diverses parties constituantes de la protubérance, et ainsi de confirmer et de compléter sur plus d'un point les données fournies par les recherches anatomiques.

OBSERVATION. — *Paralysie des membres du côté droit. — Paralysie totale de la face à gauche avec perte complète de*

l'excitabilité faradique. — Paralysie incomplète du muscle droit externe gauche. — Conservation de la sensibilité dans les parties paralysées. — Œdème précoce et permanent limité au bras et à la jambe paralysés. — Mort par pneumonie. — Foyer de ramollissement situé à gauche dans la moitié inférieure de la protubérance occupant de ce côté : 1° le faisceau pyramidal, y compris sa portion sensitive, 2° une partie du champ moteur, 3° les racines du facial et de l'abducens dans leur trajet intra-protubérantiel, 4° les fibres superficielles et profondes du pédoncule cérébelleux moyen. — Atrophie des cellules ganglionnaires dans le noyau inférieur du facial ainsi que dans le noyau commun au facial et à l'abducens. — Dégénération totale de la racine du facial gauche, partielle de la racine de l'abducens gauche. — Dégénération du faisceau pyramidal à gauche dans le bulbe, à droite dans la moelle. (Observation recueillie par MM. Tollemer et Meunier, internes du service.)

Weck, 76 ans, concierge, entre le 12 mars 1891 à l'infirmerie de l'hospice d'Ivry, salle Duplay, n° 32. Elle est depuis quelques jours seulement à l'hospice et n'est malade que depuis un mois et demi environ. Il y a deux mois, elle travaillait encore, tenait sa loge de concierge, montait les escaliers, cassait la glace devant la porte. C'est à la fin de janvier 1891, à la suite des fatigues occasionnées par son travail, qu'elle a été prise brusquement.

Le matin en se levant, elle a glissé de son lit et est tombée; elle a essayé, à l'aide de son bras gauche, de s'accrocher à une chaise voisine, mais inutilement : la chaise a basculé et la malade est tombée tout de son long. Malgré la précision de son récit, elle dit bien avoir eu un étourdissement auquel elle attribue sa chute, mais elle dit n'avoir pas perdu tout à fait connaissance. Elle raconte qu'elle est restée environ dix minutes à terre, qu'elle a dit aux personnes qui venaient à son secours de casser un carreau de la porte de sa loge afin de pouvoir ouvrir, que finalement on a dû la relever et la porter au lit.

Immédiatement après la chute, elle a remarqué qu'elle était paralysée des deux membres du côté droit, et que sa figure était déviée à droite. L'embarras de la parole était très prononcé. Il y a eu de la diplopie, qui a duré quelques jours, ainsi que de la gêne de la respiration. Miction et défécation volontaires et normales. Depuis l'attaque, la malade n'a pu quitter le lit; huit jours environ après celle-ci, des douleurs articulaires ont apparu.

État actuel au moment de l'entrée à l'infirmerie. — Les membres du côté droit sont paralysés.

Membre supérieur droit. — Impossibilité de soulever le bras droit. De légers mouvements des doigts sont encore possibles, mais ils sont très limités. Les mouvements communiqués sont possibles au poignet; ils sont douloureux au coude et à l'épaule, qui sont le siège d'une certaine raideur. Les masses musculaires sont plus molles qu'à gauche. La peau est œdémateuse sur toute l'étendue du membre. L'œdème est surtout marqué à la main et au bras.

Circonférence de l'avant-bras D, 20 cent. et demi.
— — G, 20 cent. et demi.
Circonférence du bras D, 24 cent. et demi.
— — G, 21 cent. et demi.

Membre inférieur droit. — Il est œdémateux, douloureux au toucher; le genou augmenté de volume. Les mouvements y sont presque impossibles. Le membre est couché sur sa face externe, la jambe en demi-flexion; sous l'influence de la volonté, le talon ne peut être soulevé, mais la jambe peut-être légèrement étendue.

Les membres du côté gauche ne sont pas paralysés.

Face. — Paralysie très nette à gauche; tous les plis et rides, surtout celles du front, sont effacés.

La bouche est fortement déviée à droite ainsi que le nez. Cette déviation s'accentue encore quand la malade parle, la lèvre et la joue gauche flottent alors poussés par le courant d'air. Les deux yeux peuvent être ouverts également, mais l'occlusion volontaire de l'œil gauche est impossible. Strabisme par déviation en dedans de l'œil gauche, qui ne peut être porté au dehors. Pupilles égales et contractiles.

La langue peut être tirée hors de la bouche, mais la pointe s'enroule en dessous, et le côté gauche paraît plus large que le droit. La pointe ne peut être relevée vers le palais. La malade peut boire au verre, mais difficilement, et elle préfère le biberon.

Le voile du palais est tombant, symétrique et complètement immobile au contact. Il se relève quand on fait crier la malade.

La parole est nasonnée.La déglutition s'effectue assez bien; quelquefois, cependant, les liquides reviennent par le nez.

Le réflexe patellaire est conservé des deux côtés; il est un peu plus marqué à droite qu'à gauche.

Contractilité faradique (appareil à chariot). — Les muscles du côté gauche de la face sont complètement inexcitables, même lorsqu'on emploie des courants énergiques.

Dans les muscles des membres, la contractilité faradique est diminuée des deux côtés, mais surtout à droite. Le passage du courant est aussi bien moins vivement senti de ce côté.

Sensibilité. Membres supérieurs. — Distinction du chaud et du froid très nette des deux côtés. Sensibilité au contact bien conservée des deux côtés : la malade sent distinctement et vite des deux côtés le frôlement léger d'un petit flocon de ouate.

Sensibilité à la douleur (piqûre) conservée, peut-être un peu exagérée.

Membres inférieurs. — Distingue malaisement le chaud du froid, mais cela aussi bien à gauche qu'à droite. Sensibilité au courant conservée des deux côtés. Sensibilité à la piqûre conservée et même un peu exagérée.

Face. — Sensibilité intacte des deux côtés (contact, température, douleur).

Goût. — La malade a le goût certainement émoussé, mais il est difficile de tirer de l'exploration des résultats bien précis.

La sensibilité tactile de la langue est conservée. Elle distingue difficilement le sel du sucre; l'amertume du sulfate de quinine n'est perçue que faiblement. Les diverses substances (sel, sucre, quinine) placées sur le côté gauche de la langue ne sont senties que lorsque la langue a été rentrée dans la bouche.

L'*odorat* est peu développé, mais non aboli.

La *vue* est conservée pour les deux yeux : la malade lit facilement.

L'*ouïe*, diminuée pour la montre, mais peu modifiée pour la parole, est égale des deux côtés.

Le pouls est régulier ainsi que la respiration, l'intelligence très nette.

Les troubles paralytiques sont demeurés stationnaires, soit comme intensité, soit comme étendue, pendant les semaines suivantes.

Mort le 2 avril par pneumonie.

utopsie le 3 avril.

Poumon droit. — Hépatisation lobaire du lobe inférieur gauche.

Poumon gauche. — Œdème et congestion.

Le sommet des deux poumons renferme des tubercules crétacés, entourés de pneumonie ardoisée.

Cœur, 310 gr. — Pas de lésions d'orifice; myocarde décoloré et mou, renfermant de nombreuses plaques scléreuses; coronaires un peu dilatées et flexueuses, mais non athéromateuses.

Aorte presque complètement saine.

Rein gauche détruit par hydronéphrose; uretère dilaté.

Rein droit sain, volumineux, 155 grammes.

Capsule surrénale gauche hypertrophiée, renfermant une masse caséeuse du volume d'une noisette.

Rate volumineuse et rouge, 180 grammes. Foie sain, 1 200 grammes

Encéphale. — On trouve dans la fosse sphénoïdale gauche une tumeur du volume d'une noix rosée grenue, adhérente à la dure-mère. Couchée sur le côté gauche de la selle turcique et mesurant 3 centimètres d'avant en arrière et 3 centimètres transversalement. Elle occupe la partie interne de la fosse cérébrale moyenne et est longée en dedans par la carotide interne et les nerfs des 3e, 4e et 6e paires. Le trijumeau et le facial n'ont aucun rapport avec elle.

Cerveau. — Les artères de la base sont très fortement athéromateuses, mais aucune d'elles n'est oblitérée. L'extrémité antérieure du lobe sphénoïdal gauche est creusée d'une dépression en cupule répondant, comme siège et comme forme, à la tumeur, qui n'a contracté aucune adhérence avec la substance cérébrale. Le fond de la dépression est recouvert par la pie-mère saine. La substance des circonvolutions n'est modifiée à ce niveau ni comme consistance, ni comme couleur. Les méninges sont infiltrées d'un peu de sérosité louche, surtout abondante à la connexité. Du reste, elles s'enlèvent facilement et l'écorce cérébrale paraît saine dans toute son étendue. La coupe des hémisphères ne montre rien d'anormal; pas de lésions au foyer.

Pédoncules cérébraux sains.

Rien à noter dans le cervelet.

Examinée par la face antérieure, la protubérance est asymétrique. La moitié gauche est plus petite que la droite, surtout dans la moitié inférieure. Les parties ainsi affaissées sont décolorées. Une coupe transversale passant à un centimètre environ de la fossette sus-olivaire traverse un foyer de ramollissement blanc s'effritant sous le jet d'eau, occupant la région du tractus pyramidal gauche et pénétrant assez profondément dans l'épaisseur de la protubérance. Les artères vertébrales, le tronc basilaire, ainsi que les artères d'un certain calibre émanant de ces vaisseaux sont libres de caillot. Tous les nerfs bulbaires et protubérantiels sont blancs et fermes, à l'exception du moteur oculaire externe gauche, qui est grisâtre, et du facial gauche, qui s'est rompu et qui est gris et extrêmement mou. Le bulbe rachidien est sain, à l'exception de la pyramide antérieure gauche, qui est plus opaque que la droite.

La moelle épinière paraît saine, ainsi que les méninges qui l'enveloppent.

Examen histologique. — A l'état frais, on constate la présence de corps granuleux extrêmement abondants dans la substance qui forme le foyer de ramollissement. Ces corps sont nombreux également dans la pyramide antérieure gauche. On en retrouve encore, mais leur nombre est bien moindre dans des portions du faisceau latéral droit prises à des hauteurs différentes dans la moelle.

La racine du facial gauche traitée par l'acide osmique et examinée à l'aide de dissociations paraît absolument détruite : c'est à peine si on y rencontre quelques rares tubes nerveux encore reconnaissables; elle renferme un grand nombre de corps granuleux et surtout une abondante émulsion de granulations graisseuses libres.

Examen à l'aide de coupes après durcissement. Moelle épinière. — Après durcissement dans le bichromate de potasse, le faisceau pyramidal du côté droit prend sur toute la hauteur de la moelle une coloration différente de celle que prend le reste de la substance blanche. Il est beaucoup plus pâle, et les limites du faisceau se trouvent ainsi très nette

ment indiquées. On y retrouve sur les coupes montées dans la glycérine un certain nombre de corps granuleux. Par le carmin il se teinte plus fortement en rouge que celui du côté opposé, et un certain nombre de tubes nerveux ont perdu leur cylindre-axe.

Par le procédé de Pall, il se colore, mais moins vivement qu'un faisceau normal. Du reste, le mode de distribution du tractus ainsi modifié est celui qu'affecte la dégénération descendante. C'est ainsi qu'à gauche le faisceau de Turck est modifié. La dégénération du faisceau pyramidal est donc très nette; elle occupe la presque totalité du tractus en largeur, elle est seulement peu avancée dans son évolution. Les cellules ganglionnaires ont légèrement diminué de nombre dans la corne antérieure droite.

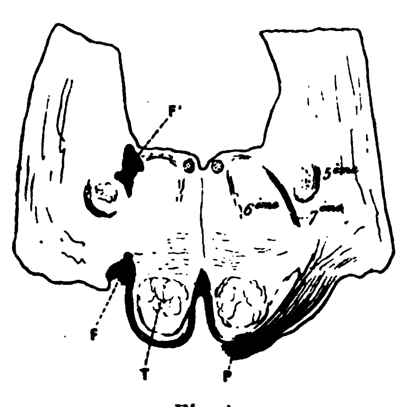


Fig. 1.

Au niveau du bulbe rachidien les modifications sont limitées à la pyramide antérieure gauche; elles sont comparables à celles qu'a subies le faisceau pyramidal droit dans la moelle, c'est-à-dire que la différence entre les deux pyramides est mieux indiquée par l'action du bichromate ou du carmin que par le procédé de Pall. Il n'y a pas du reste de réduction de volume bien marquée de la pyramide malade.

Tout le reste du bulbe, y compris les nerfs bulbaires et leurs noyaux d'origine, est absolument normal.

Le foyer de ramollissement (fig. 1, F et F') commence à la partie inférieure de la protubérance. Il est situé à gauche, immédiatement au-dessus de la fossette sus-olivaire. Sur une coupe transversale pratiquée à ce niveau il a détruit à gauche toutes les fibres superficielles du pédoncule cérébelleux moyen (fig. 1, P); puis il s'insinue sous forme de coin entre la face externe du faisceau pyramidal T et les masses latérales de la protubérance, suivant ainsi le trajet de la racine émergente du facial. A ce niveau, ce foyer antérieur (F) ne pénètre pas profondément, et il est séparé par une grande épaisseur de tissu sain d'un second foyer (F') situé au voisinage immédiat du plancher du 4e ventricule confinant à la racine ascendante du trijumeau (5e) et allongé d'avant en arrière dans le sens de la racine du facial (7e) qui s'y perd.

Sur une coupe pratiquée un peu plus haut (fig. 2), le foyer (F) s'est étendu d'avant en arrière en suivant le trajet de la racine de la 7e paire (7e). Le foyer postérieur (F') a grossi également, et les deux foyers sont sur le point de se confondre. Le foyer F' coupe dans leur trajet les ra-

cines de la 6e paire (6e), aussi bien que celles de la 7e (7e). De plus, la plus grande partie de l'aire comprise entre les foyers principaux et les racines de la 6e paire est désorganisée, bien qu'à un degré moindre. La protubérance est asymétrique, la moitié gauche plus petite que la moitié droite.

La figure 3 représente une coupe pratiquée sur un point un peu plus élevé, c'est-à-dire situé au-dessus des 6e et 7e paires. Le foyer antérieur (F) s'est agrandi; il a détruit les fibres superficielles du pédoncule cérébelleux moyen, il interrompt la continuité de la plupart de ses fibres profondes; il entoure complètement le faisceau pyramidal (T) et s'avance en arrière de ce faisceau jusqu'à la ligne médiane, détruisant la plus grande partie de la portion sensitive de ce faisceau; plus en arrière il occupe la région désignée sous le nom de « champ moteur ». Le foyer postérieur F' s'est amoindri.

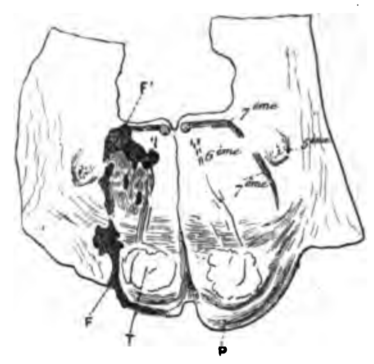


Fig. 2.

La figure 4 représente une coupe pratiquée au-dessus de la précédente, très voisine, mais cependant située un peu au-dessous du point d'émergence de la 5e paire. Le foyer antérieur (F) a diminué d'étendue. Toutefois, non seulement il entoure complètement le faisceau pyramidal (T), mais il le pénètre et le détruit en partie. Le foyer postérieur (F'), très petit, s'est déplacé en avant et en dedans : il occupe le champ moteur. Dans toutes ces coupes, la protubérance est asymétrique, la réduction de volume qui porte sur le côté gauche étant due principalement à la destruction des fibres superficielles et profondes du pédoncule cérébelleux moyen; au-dessus du point d'émergence de la racine du trijumeau, les foyers de ramollissement s'atténuent, puis bientôt disparaissent et l'organe redevient symétrique.

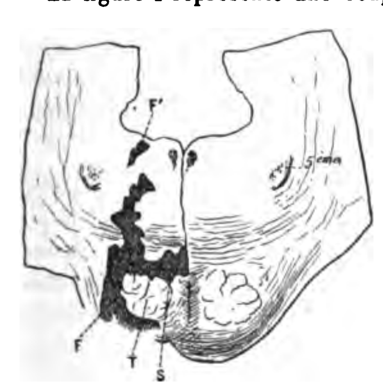


Fig. 3.

Ces foyers présentent la constitution histologique suivante : bien que leur tissu fût ramolli et se laissât, à l'état frais, entamer par le jet d'eau, ils ont durci cependant sous l'influence du bichromate, et peuvent

se couper sans s'effriter. Ils apparaissent sur les coupes comme des aires raréfiées, translucides, bien colorées par le carmin. Totalement privés de fibres à myéline, ils sont très vasculaires, et les vaisseaux qu'ils renferment sont, pour la plupart, remplis de globules rouges non déformés. Cependant les parois de ces vaisseaux sont épaisses et habituellement engainées par des faisceaux de fibrilles raides et réfringentes, qui semblent appartenir à des cellules névrogliques; elles donnent de plus insertion à de nombreux faisceaux divergents qui cloisonnent le tissu et lui donnent l'apparence aréolaire. Les mailles y sont du reste tantôt très serrées, tantôt très lâches. Quand elles sont serrées, elles sont occupées par de nombreuses cellules araignées, mélangées à des corps granuleux cellulaires. Quand elles sont lâches, les corps granuleux deviennent très abondants, se mettent au contact et les remplissent en totalité. Les globules rouges libres sont rares, excepté sur certains points où ils remplacent toutes les autres cellules et forment des infiltrations hémorragiques plus ou moins étendues. On doit noter la présence fréquente de cylindres-axes nus, souvent gonflés et moniliformes ayant subi parfois une hypertrophie considérable. Pour terminer cette description, il reste à mentionner certains détails omis jusqu'ici avec intention.

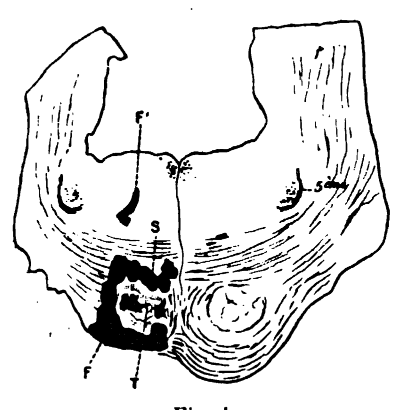


Fig. 4.

1° Les deux noyaux du facial à gauche, — aussi bien le noyau propre que le noyau commun au facial et à l'abducens, — ne sont pas compris dans le foyer de ramollissement; cependant, dans l'un comme dans l'autre, les cellules ganglionnaires ont subi des modifications : elles sont beaucoup plus petites que celles du côté opposé et fixent beaucoup moins bien le carmin. Ceci se reproduit sur toutes les coupes, et la différence est telle qu'on peut, à la seule inspection de l'un de ces noyaux désigner le côté malade sans crainte de se tromper.

2° Si la racine émergente du facial gauche est détruite en totalité, celle de l'abducens ne l'est que partiellement. Sur toutes les coupes où elle est représentée, on trouve, à côté d'un faisceau à peu près complètement privé de fibres nerveuses, un autre qui en est abondamment fourni.

3° Les vaisseaux compris dans les coupes au moment où ils vont aborder la protubérance sont tous perméables. L'examen minutieux de coupes assez nombreuses n'en a montré aucun qui fût oblitéré; mais

on constate sur toutes les coupes une différence très nette entre le groupe vasculaire qui se rend aux parties latérales droites et celui qui se rend aux parties latérales gauches. Tous les vaisseaux de gauche possèdent avec un volume moindre des parois épaisses et une cavité relativement étroite. Ces vaisseaux, épaissis et rétrécis, ne présentent cependant ni nodules d'endartérite, ni pustules athéromateuses.

La tumeur qui occupait la fosse temporale gauche a été déterminée histologiquement. Il s'agit d'un sarcome névroglique.

L'exposé des faits qu'on vient de lire appelle quelques remarques qui vont être indiquées rapidement. Il est bien clair que la tumeur rencontrée dans la fosse temporale gauche n'a pu jouer dans la genèse et l'évolution des accidents qu'un rôle de second ordre. Elle a pu préparer le terrain, faciliter la formation du remollissement, mais elle n'a pas directement produit les symptômes observés pendant la vie de la malade. Nous croyons qu'on peut affirmer que ceux-ci sont intimement et uniquement liés au ramollissement protubérantiel. Les faits de ramollissements étendus de la protubérance compatibles avec une survie assez longue sont relativement rares, et à ce titre notre observation mérite d'être enregistrée. On a vu que la cause de ce ramollissement n'a pu être déterminée en ce sens qu'on n'a constaté, soit à l'œil nu, soit en s'aidant du microscope, aucune oblitération vasculaire. Sans doute les artères peuvent être mises en cause, puisque du côté malade leurs parois sont épaissies et leur calibre diminué, puisque d'autre part la lésion s'est étendue en suivant le trajet connu de certaines d'entre elles, à savoir le trajet des rameaux radiculaires du facial. Mais on peut se demander si les modifications observées sur ces artères étaient bien antérieures au développement du foyer de ramollissement. si elles ne sont pas survenues plus tard sous l'influence même de ce ramollissement qui a certainement modifié les conditions de la circulation dans ce côté de la protubérance. On peut se demander aussi pourquoi le foyer, s'il était réellement commandé par l'oblitération d'un tronc artériel, ne s'est pas plus strictement circonscrit, pourquoi il a poussé une aussi large pointe du côté de la ligne médiane, pourquoi surtout il n'a pas intéressé le noyau d'origine des nerfs dégénérés. Il est donc probable, si la cause réside véritablement dans un trouble circulatoire,

que les vaisseaux intéressés étaient de tout petits vaisseaux et qu'on peut mettre hors de cause les artères de calibre.

L'atrophie manifeste des noyaux d'origine des nerfs de la sixième et de la septième paire est également difficile à interpréter. Il faut sans doute en chercher la cause dans une ischémie relative, insuffisante pour déterminer la nécrose, assez forte cependant pour compromettre la nutrition. On sait du reste, depuis les recherches de M. Duret, que ces noyaux sont nourris par deux ordres de vaisseaux.

On a vu que presque toutes les fibres du pédoncule cérébelleux moyen ont été interrompues par le foyer et que la section a porté tout aussi bien sur les fibres profondes que sur les fibres superficielles. Or il est intéressant de constater que d'une part il ne s'est pas produit de dégénérescence dans le côté gauche du cervelet, c'est-à-dire du côté de la lésion, mais qu'il ne s'en est pas produit non plus du côté opposé dans la protubérance; ce qui permet de supposer que si les fibres du pédoncule moyen servent bien de commissure entre les deux moitiés du cervelet, elles ne passent pas cependant directement d'une moitié dans l'autre de cet organe; qu'il existe dans la protubérance une sorte de relais de substance grise interceptant la dégénération secondaire d'un lobe à l'autre. En fait, dans notre cas, la dégénération des fibres n'a jamais dépassé la ligne médiane.

Nous devons aussi rappeler que le foyer a intéressé, cela sur une étendue notable aussi bien en hauteur qu'en largeur, la partie profonde ou sensitive des pyramides (fig. 3 et 4), faisceau qui va se rendre dans le ruban de Reil, désigné encore sous le nom de schleife ou lemniscus, par certains auteurs. On doit conclure de notre observation que ce faisceau peut être interrompu dans la région inférieure de la protubérance sans qu'il se produise de trouble notable du côté de la sensibilité. Il est intéressant de constater que la lésion qui l'a frappé est beaucoup plus profonde que celle du tractus moteur, laquelle cependant a été suffisante pour produire dans les membres une abolition à peu près complète des mouvements volontaires.

Un autre point mérite d'être relevé, à savoir la surve-

nance précoce d'un œdème permanent et strictement localisé aux membres paralysés. Il est bien vrai que chez cette malade l'un des reins était détruit, mais il faut remarquer que l'autre rein était sain; que la suppléance fonctionnelle était probablement suffisante; que l'œdème ne s'est jamais étendu aux autres parties du corps; qu'enfin il ne s'est jamais accompagné d'aucun autre trouble pouvant se rattacher à une lésion rénale. Il est donc plus rationnel de considérer cet œdème comme étant de cause nerveuse. Il est plus malaisé assurément d'indiquer parmi les régions frappées par le ramollissement celle dont la lésion doit être incriminée. On doit songer toutefois que le tractus pyramidal peut être mis hors de cause pour sa portion motrice tout au moins, car l'infiltration œdémateuse des membres hémiplégiés par le fait de lésions cérébrales n'intéressant que ce tractus, ne survient qu'à titre d'épiphénomène et se généralise d'habitude assez rapidement. Il convient donc de rappeler que dans notre cas le lemniscus et aussi le champ moteur ont été touchés par la lésion et de rattacher l'apparition de l'œdème, insolite quand il présente les caractères que nous avons spécifiés, à l'une ou à l'autre de ces localisations qui sont elles-mêmes assez rares.

On sait que le syndrome, paralysie alterne, peut être réalisé par des procédés assez différents, subordonnés d'ailleurs au siège de la lésion productrice. Dans le cas qui nous occupe, les rapports qui unissent entre eux les symptômes et les lésions nous semblent très faciles à établir, et nous croyons qu'il n'est pas inutile de les bien préciser. A n'envisager que la fig. 4, on pourrait, étant donné le mode de disposition du foyer à ce niveau, expliquer facilement l'existence d'une paralysie alterne. Il suffit de supposer, et c'est l'interprétation classique ou du moins la première en date, que les fibres cérébrales qui vont se rendre au noyau du facial ont été coupées par la lésion alors qu'elles s'étaient déjà entre-croisées, tandis que celles qui vont se rendre aux noyaux moteurs de la moelle ne s'entre-croiseront que plus bas. On sait en effet que les fibres du faisceau pyramidal ne s'entre-croisent pas toutes au niveau du gros entre-croisement des pyramides.

La lésion siégeant à gauche, la paralysie siégera à gauche

pour le facial, à droite pour les membres. Mais dans ce cas, les fibres intéressées étant des fibres cérébrales, la paralysie du facial devrait présenter les caractères des paralysies de cause cérébrale: l'orbiculaire devrait être respecté, la contractilité électrique des muscles conservée. On a vu par les détails de l'observation qu'il est loin d'en avoir été ainsi. En réalité, la paralysie s'est comportée comme une paralysie de cause périphérique; elle a été telle qu'elle se serait montrée si le tronc du nerf lui-même avait été intéressé. Un coup d'œil jeté sur les fig. 1 et 2 permet' de se rendre compte de ce qui s'est passé pour le nerf facial et aussi pour le moteur oculaire externe. On y voit en effet que le foyer F' interrompt la continuité de la racine du facial, aussi bien du reste que celle de la racine de la sixième paire. Or, à ce niveau, les racines sont constituées par des fibres qui ont quitté leur noyau d'origine; elles sont dès lors des fibres périphériques et n'auront plus, jusqu'à leur terminaison dans les muscles, de connexion avec un noyau ganglionnaire quelconque. Le foyer de ramollissement agit donc vis-à-vis de ces racines comme le ferait une section pratiquée sur un nerf périphérique; au delà de la section, ces racines vont subir la dégénération wallérienne, et perdre leurs propriétés fonctionnelles, motrices et trophiques. De plus, en ce qui concerne le facial, on doit faire remarquer qu'il est intéressé dans la totalité de ses fibres, aussi bien celles qui lui viennent de son noyau inférieur que celles qui émanent du noyau commun avec l'abducens, puisque les racines sectionnées renferment la totalité des fibres qui vont constituer le tronc du nerf après son émergence. Ainsi donc, dans notre cas, le mécanisme de la paralysie alterne est facile à déterminer: la paralysie des membres à droite est causée par la destruction de la pyramide gauche au niveau de la protubérance, c'est-à-dire au-dessus de son entre-croisement; les fibres ainsi atteintes sont des fibres de provenance cérébrale. En conséquence, la paralysie présente les caractères d'une paralysie de cause centrale, et elle siège du côté opposé à la lésion. La paralysie du côté gauche de la face, de même que celle du droit externe de l'œil gauche, est sous la dépendance de la destruction des racines du nerf facial et du nerf abducens du même côté pen-

dant leur trajet intraprotubérantiel. Les tubes nerveux qui constituent ces racines ont à ce moment abandonné leurs noyaux d'origine : leur destruction équivaut à la section du tronc nerveux qu'elles vont constituer. La paralysie qu'elle entraîne est en réalité une paralysie de cause périphérique ; elle siège du même côté que la lésion.

VII

EFFETS DE L'INOCULATION DU BACILLUS ANTHRACIS

SUR LA CORNÉE DU LAPIN

Par I. STRAUS.

Les premières expériences d'inoculation du charbon sur la cornée des lapins remontent à 1872 et sont dues à Eberth[1]. Il provoqua ainsi une tache opaque sur la cornée, due à la végétation du bacille, tache qui se dissipait au bout de quelques jours. Jamais il ne constata la généralisation du bacille ni la mort des animaux par le charbon.

V. Frisch (de Vienne) répéta ces expériences. Il vit les bacilles se développer abondamment au point d'insertion et envahir, par leur végétation entre les faisceaux et les lames de la cornée, la totalité de cette membrane; dans quelques cas, les lésions étaient encore plus accusées, et à côté de la kératite il se développa de l'iritis et de l'hypopyon. Mais jamais dans ces expériences les animaux ne présentèrent d'affection charbonneuse généralisée; tous demeurèrent en vie, et à aucun moment ils ne présentèrent de bactéridies dans le sang[2].

Plus récemment, G. Frank a pratiqué des inoculations sur la cornée du lapin avec des cultures de charbon ou du suc de la rate d'animaux charbonneux. Il eut beau pratiquer des piqûres et des scarifications nombreuses et profondes; il ne

1. EBERTH. *Zur Kenntniss der bakteritischen Methoden*; Leipzig, 1872.

2. V. FRISCH. *Die Milzbrandbakterien und ihre Vegetation in der lebenden Hornhaut* (*Sitzungsber. Akad. der Wissensch.*, Bd LXXIV, 3, p. 123).

réussit même pas à obtenir des effets aussi accusés que ceux qui viennent d'être mentionnés. Tout se borna à une légère opacité, qui se dissipa au bout de deux ou trois jours. Sur les coupes de la cornée il ne put retrouver les images décrites et dessinées par v. Frisch. Les bacilles ne se constataient que là où l'inoculation les avait déposés, sans avoir végété ni envahi les parties avoisinantes de la cornée. Frank en conclut que la cornée est un terrain absolument stérile pour la bactéridie charbonneuse, « qui y meurt faute d'aliment, comme si on l'avait semée sur un morceau de fer ou de pierre »[1].

Plus récemment encore Lubarsch, dans son grand travail sur « l'immunité », est arrivé aux mêmes résultats négatifs. Dans un nombre assez grand d'expériences, où il inoculait dans la cornée des spores du charbon, il ne put constater l'évolution de ces spores en bacilles, sauf dans les cas où il y avait introduction simultanée d'autres bactéries, qui, selon lui, faciliteraient l'invasion de la cornée par le Bacillus anthracis. Jamais non plus, il n'observa de généralisation, et il considère la cornée comme un organe revêtu d'une « immunité locale » à l'égard du charbon, immunité qu'il explique en partie par l'absence des vaisseaux[2].

Mes expériences m'ont conduit à des résultats différents, qui établissent que l'inoculation du charbon sur la cornée du lapin peut provoquer non seulement une kératite bactéridienne, mais encore déterminer consécutivement une infection générale et la mort par le charbon.

L'expérience était pratiquée de la façon suivante. L'animal bien fixé sur l'appareil à contention de Malassez, on laissait tomber sur un des globes oculaires quelques parcelles de chlorhydrate de cocaïne en poudre; l'anesthésie cornéenne était obtenue au bout de quelques instants. A l'aide d'une forte lancette à manche, comme celles qui servent pour la vaccination animale, lancette chargée de la ma-

1. G. Franck, *Ueber den Untergang der Miltzbrandbacillen im Thierkörper* (*Centralbl. für Bakteriol*, 1888, t. IV, p. 710).

2. Lubarsch. *Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität* (*Zeitschr. für klin. Medicin*, 1831, Bd XIX, p. 92-96).

tière virulente, je pratiquais plusieurs mouchetures au centre de la cornée, en insinuant la pointe obliquement dans l'épaisseur de la membrane, de façon à y créer un trajet assez long et en ayant soin de bien imprégner ce trajet avec la matière virulente. La cornée du lapin est assez épaisse, et l'on peut faire cheminer obliquement la pointe de la lancette assez loin entre les lames de la membrane, sans crainte de pénétrer dans la chambre antérieure[1]. Je me servais indifféremment de vieilles cultures sur pomme de terre, riches en spores, ou de cultures récentes (âgées de un à deux jours) sur pomme de terre ou sur agar, ou du sang du cœur ou de la rate d'un lapin venant de succomber au charbon. La culture employée était fortement virulente, et, inoculée sous la peau du lapin, elle le tuait en trente à trente-six heures.

Un certain nombre d'inoculations ainsi pratiquées ne furent suivies que d'un léger dépoli de la surface cornéenne, se dissipant au bout de deux ou trois jours : les inoculations étaient demeurées sans résultat. Cet insuccès doit être attribué sans doute à la difficulté réelle qu'il y a à introduire et à maintenir la matière virulente dans un tissu aussi dense et aussi serré que la cornée. En effet, chez ces mêmes lapins ainsi inoculés infructueusement une première ou une deuxième fois, j'obtins ensuite, en employant toujours la même culture, des résultats positifs.

Voici la relation de ces expériences :

Expérience I. — Le 9 décembre 1891, on pratique sur le centre de la cornée gauche d'un lapin, préalablement cocaïnisée, des inoculations avec une culture de charbon sur pomme de terre, âgée de quinze jours et riche en spores.

Le 11, on constate une tache grisâtre, opaque, qui gagne lentement d'étendue.

Le 14, la conjonctive, au niveau de la paupière supérieure, est congestionnée et œdématiée ; l'œil présente une sécrétion muco-purulente

1. La pénétration dans la chambre antérieure est l'écueil à éviter dans ces expériences. Tout le monde sait que, si l'on inocule le charbon dans la chambre antérieure de l'œil du lapin, cette inoculation est au moins aussi sûre et aussi constante dans ses effets que l'inoculation sous-cutanée : l'animal meurt régulièrement du charbon généralisé.

assez épaisse, qui, à l'examen microscopique, ne contient pas de bacilles charbonneux.

Le 18, l'opacité a envahi la totalité de la cornée. En même temps, la moitié gauche de la face et du cou présente un empâtement œdémateux.

Mort le 18 décembre (dix jours après l'inoculation). La rate est volumineuse, noire; elle renferme, ainsi que le sang du cœur, de nombreuses bactéridies. L'œdème de la face et du cou est l'œdème tremblotant gélatiniforme caractéristique.

La cornée excisée est durcie dans l'alcool. Sur les coupes, colorées par la méthode de Gram, on constate la présence de bactéridies charbonneuses typiques, disposées linéairement dans les fentes qui séparent les faisceaux de la cornée. Ces fentes sont en même temps remplies de globules blancs.

Expérience II. — Le 17 janvier, on sacrifie le centre de la cornée gauche d'un lapin avec une lancette chargée d'une culture de charbon sur pomme de terre. Les jours suivants, l'opacité centrale gagne en étendue, en même temps que s'établit une sécrétion muco-purulente de la conjonctive. Le 26 janvier, toute l'étendue de la cornée est envahie par l'opacité. Pas d'œdème de la peau de la face. Le bord supérieur de la cornée est en partie décollé; hypopyon et iritis.

Malgré ces lésions étendues de l'œil, l'animal reste bien portant. On le sacrifie le 3 février. Pas de lésion de la rate; pas de bacilles dans le sang ni dans les organes. Le sang du cœur ensemencé sur agar demeure stérile. Sur les coupes de la cornée, durcie par l'alcool, on ne peut déceler la présence de bactéridies[1].

Expérience III. — Le 23 janvier, on inocule le centre de la cornée gauche d'un lapin avec une lancette chargée de sang d'un cobaye qui venait de succomber au charbon. Le jour suivant, développement d'une taie opaque qui se dirige vers le bord supérieur de la cornée. Le 30 janvier, le rebord sclérotical supérieur est atteint; chémosis du cul-de-sac conjonctival supérieur; œdème de la face du côté gauche et du cou, s'étendant jusqu'à la poitrine. Mort (sept jours après l'inoculation).

A l'autopsie, œdème gélatiniforme caractéristique de la face et du cou; rate noire, volumineuse, remplie de bacilles charbonneux très courts; le sang en renferme également en très grande abondance. Quelques bacilles très longs dans l'humeur aqueuse. Sur les coupes de la cornée durcie par l'alcool, on constate une réplétion des fentes par des bactéridies et des leucocytes.

Expérience IV. — Le 5 février 1892, on inocule le centre de la cornée d'un lapin avec une lancette chargée de sang prélevé sur un lapin mort

1. Dane cette expérience, les choses se sont passées comme dans les expériences de v. Frisch : il y a eu développement d'une kératite charbonneuse, avec iritis et hypopyon; mais l'animal n'a pas succombé au charbon.

du charbon. Le 8, on note la formation d'une tache arrondie, opaque se dirigeant vers la partie supérieure de l'œil; le 10, le bord supérieur de la cornée est atteint par l'opacité; léger chémosis. Le 11, apparition d'un œdème de la joue et de la face, qui le lendemain a gagné le cou. Mort le 12 février (sept jours après l'inoculation). A l'autopsie, œdème gélatineux caractéristique de la face et du cou. Rate grande; nombreux bacilles dans le sang de la rate et du cœur.

On voit donc par ces expériences que, contrairement aux résultats négatifs obtenus jusqu'à présent, il fut possible, dans quatre cas sur cinq, de déterminer, par l'inoculation de produits charbonneux sur la cornée, une kératite bactéridienne suivie de généralisation et de la mort par le charbon. La généralisation s'effectua *au bout de sept à onze jours* dans nos expériences, par propagation de l'œdème charbonneux à la conjonctive oculaire et aux téguments de la face. Cette lenteur dans la généralisation s'explique aisément par la lenteur du développement local du charbon sur la cornée.

On peut rapprocher ces résultats de ceux que nous avons obtenus il y a quelques années, MM. Chambon, Ménard et moi, par l'inoculation de la vaccine sur la cornée du veau. Avec une lancette chargée de lymphe vaccinale, recueillie aussi purement que possible, nous avons pratiqué une piqûre superficielle au centre de la cornée d'un veau, l'œil étant insensibilisé par la cocaïne. Au bout de six à sept jours, le centre de la cornée devient opaque, puis la tache grisâtre s'étend graduellement; en même temps il y a une vive conjonctivite; au bout d'une quinzaine de jours, ces phénomènes commencent à diminuer. La même opération, faite avec la même lymphe, sur la cornée d'un veau ayant acquis l'immunité vaccinale par des inoculations cutanées antérieures, ne provoque aucune lésion appréciable de la cornée.

Trois veaux ont été ainsi inoculés sur la cornée, avec développement consécutif de la kératite. On les soumit plus tard à des inoculations vaccinales sur la peau, afin de rechercher si l'inoculation cornéenne leur avait conféré l'immunité. Dans un cas, la revaccination fut pratiquée vingt-cinq jours, dans un autre, vingt-huit jours après l'inoculation cor-

néenne; elle demeura sans résultat : ces deux animaux avaient acquis l'immunité. Un troisième veau, inoculé avec succès sur la cornée, fut réinoculé au ventre douze jours après : les pustules cette fois se développèrent régulièrement.

Ces expériences montrent donc que le développement de la vaccine sur la cornée est possible et qu'elle est suivie de l'immunité; mais cette immunité s'établit plus tardivement qu'à la suite de l'inoculation cutanée; on sait en effet que, six à sept jours après l'inoculation cutanée, la réinoculation demeure sans effet. La lenteur plus grande avec laquelle l'immunité est acquise à la suite de l'inoculation cornéenne s'explique aisément par l'absence de vaisseaux dans la cornée; de là un ralentissement dans l'évolution de la lésion locale, et aussi, sans doute, la résorption plus lente des substances vaccinantes élaborées au point inoculé [1].

1. Voir Straus, Chambon et Ménard. *Recherches expérimentales sur la vaccine chez le veau* (*C. R. de la Soc. de biol.*, 20 décembre 1890).

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

De l'action du sol sur les germes du charbon, par **E. Fazio.** Laboratoire d'hygiène de l'Université de Naples, 1891.

M. le Dr Fazio a entrepris ce travail, très consciencieux, dans le but de rechercher quelles modifications le sol faisait subir à la bactéridie charbonneuse, spécialement au point de vue de la virulence.

Dans une première série d'expériences, Fazio a rempli plusieurs grands vases d'argile avec de la terre; dans ces vases étaient plantés des légumes qu'on arrosait à plusieurs reprises avec des cultures pures de bactéridie charbonneuse. Au bout de cinq mois, l'examen de la terre contenue dans ces vases a été fait par ensemencement sur plaques de gélatine et par l'inoculation à des animaux.

Fazio a imaginé, pour prendre des échantillons de terre à différentes hauteurs, une sonde métallique facilement stérilisable qui paraît très commode; les échantillons recueillis étaient mélangés à de l'eau stérilisée, qui servait ensuite à préparer des cultures en plaques ou bien qui était inoculée à des animaux.

Dans les cultures en plaques obtenues de cette manière, on constatait la présence de colonies ayant une grande analogie avec les colonies de la bactéridie charbonneuse, mais non virulentes. Quant aux animaux inoculés avec le liquide provenant du lavage de la terre ou bien avec la terre elle-même, les uns survivaient, les autres mouraient de septicémie.

Fazio pense que les colonies constatées dans les cultures en plaques étaient bien dues aux bactéridies charbonneuses provenant des liquides employés pour arroser la terre; ces bactéridies avaient perdu leur virulence par suite des conditions peu favorables à leur développement dans lesquelles elles s'étaient trouvées. Cette interprétation est très acceptable. Il paraît, en effet, démontré que la bactéridie charbonneuse, tout en conservant ses caractères morphologiques, peut perdre ses propriétés virulentes.

L'examen de la terre recueillie dans un endroit où avaient été enfouis des animaux charbonneux a donné des résultats semblables à ceux obtenus dans la première série d'expériences. Fazio a constaté la

présence dans le sol de bactéridies charbonneuses en plus ou moins grand nombre; ces bactéridies, bien caractérisées au point de vue morphologique, avaient perdu leur virulence.

Dans une autre expérience, un cobaye mort de maladie charbonneuse a été placé dans une caisse remplie de terre stérilisée, à $0^m,50$ de profondeur; la terre était arrosée de temps en temps avec de l'eau stérilisée, de façon à maintenir un certain degré d'humidité. Au bout de deux mois, l'eau qui s'écoulait de la caisse après un arrosage abondant a été examinée; sur les cultures en plaques préparées avec cette eau, Fazio a trouvé des colonies qui avaient l'aspect et les principaux caractères des colonies produites par la bactéridie charbonneuse sans en avoir la virulence. Les injections de ce liquide pratiquées à divers animaux n'ont pas produit de maladie charbonneuse.

Fazio conclut de ces expériences, que les bactéridies charbonneuses par suite de l'action du sol perdent assez rapidement leur virulence, qui, très diminuée déjà au bout de deux mois, deviendrait nulle au bout d'un an de séjour dans la terre.

Des animaux pourraient donc paître sur des terrains ayant servi plusieurs mois ou plusieurs années auparavant à l'enfouissement d'animaux charbonneux sans être exposés à contracter le charbon; si le charbon reparaît dans ces pâturages, c'est, d'après Fazio, qu'il y a été importé de nouveau par des animaux malades.

Cette dernière conclusion, qui tendrait à innocenter la plupart du temps les *champs maudits*, soulève quelques objections.

L'auteur nous paraît avoir voulu tirer une conclusion trop générale des faits qu'il a observés.

Le sol est un milieu très complexe, et, par suite, l'étude de son action est très difficile; les conditions dans lesquelles cette action se produit, varient suivant la nature chimique du sol et suivant les gaz qu'il renferme, suivant les conditions atmosphériques (température, degré d'humidité), suivant le nombre et la nature des micro-organismes, suivant aussi que le sol est cultivé ou non.

Il ne suffit pas de constater que les bactéridies charbonneuses ont perdu leur virulence dans de la terre placée dans des vases d'argile ou dans des caisses pour être autorisé à en conclure que les choses se passeront toujours de la même manière dans le sol et que les bactéridies enfouies dans le sol depuis quelques mois avec les cadavres des animaux charbonneux devront être considérées comme inoffensives.

Fazio constate que les bactéridies charbonneuses se trouvent en grand nombre dans le sol qui a servi à l'enfouissement d'animaux charbonneux; il ressort de ses expériences que ces bactéridies, quoique très peu modifiées au point de vue morphologique, ont perdu leur virulence; mais cette virulence, il est bien probable qu'elles peuvent la reprendre si elles trouvent des conditions favorables à leur développement.

Cette réserve faite sur les conclusions trop générales que Fazio nous semble avoir tirées de ses expériences, il est incontestable que ces recherches présentent un grand intérêt. Le défaut de matériaux nutritifs, l'action de la lumière, de la température, de l'oxygène de l'air, de l'humidité variable paraissent être, comme le dit Fazio, les causes principales des modifications que les bactéridies charbonneuses subissent dans le sol.

A. LAVERAN.

Recherches sur la propriété bactéricide du sang dans divers états de l'organisme, par **Sofia Bakunine** et **G. Boccardi.** (*Riforma medica*, 19 août 1891.)

On sait que les pigeons présentent une grande résistance au virus charbonneux. Le sang de ces animaux, défibriné, possède à un haut degré le pouvoir bactéricide à l'égard du Bacillus anthracis et de ses spores. Trois heures de contact avec ce sérum détruisent la plupart des bacilles et des spores qu'on y ensemence; mais la virulence des germes survivants n'est pas diminuée. Les pertes de sang abondantes augmentent, comme l'on sait, la réceptivité pour les maladies infectieuses. Des pigeons furent soumis à des saignées copieuses (18 à 20 grammes de sang retiré de la veine axillaire) : malgré ces saignées, le pouvoir bactéricide du sérum pour le charbon ne fut pas diminué; de même elles n'augmentèrent pas d'une façon appréciable la réceptivité des pigeons pour le charbon inoculé sous la peau.

Canalis et Morpurgo ont montré que le jeûne abolit l'immunité des pigeons à l'égard du charbon. Bakunine et Boccardi prélèvent du sang chez des pigeons soumis à l'abstinence depuis six jours : le sérum de ce sang avait perdu presque tout son pouvoir destructif pour le Bacillus anthracis; ces oiseaux inanitiés, inoculés sous la peau, succombèrent au charbon.

S.

Sur l'action du sang des animaux doués de l'immunité inoculé aux animaux réceptifs pour le charbon, par **Serafini** et **Erriquez.** (*Riforma medica*, 7 juillet 1871.)

Ogata et Iasuhara ont annoncé qu'en inoculant du sang de chien ou de grenouille (animaux réfractaires) à des souris, des cobayes et des lapins plusieurs heures avant ou après l'infection charbonneuse, on peut rendre ces animaux réfractaires à cette infection. Plus tard, Ogata prétendit avoir réussi à retirer du sang des animaux jouissant de l'im-

munité pour le charbon une substance spéciale susceptible de conférer l'immunité aux animaux réceptifs.

Serafini et Erriquez ont employé du sang de chien, de rat blanc, de poule, de grenouille, de tortue, de lézard, de crapaud, qu'ils ont inoculé à des souris grises et blanches, à des cobayes et à des lapins. « Nos résultats, concluent-ils, sont entièrement opposés à ceux d'Ogata et Iasuhara. Sur 106 animaux (22 lapins, 43 cobayes, 3 souris blanches et 38 souris grises), inoculés avec le sang de divers animaux doués d'immunité pour le charbon, aucun n'a échappé à l'infection charbonneuse. Chez quelques lapins seulement, nous avons observé un retard de la mort de 50 à 60 heures. » S.

Sur l'action préventive contre le charbon du sérum du sang des animaux réfractaires, par **Bergonzini.** (*Riforma medica*, 20 octobre 1891.)

Le sérum du sang de chien injecté dans le péritoine des cobayes, à la dose de un demi à dix-sept cc., en une seule ou en plusieurs fois, ne rend aucunement ces animaux réfractaires au charbon, que l'inoculation ait été faite avant, en même temps ou après l'injection du sérum.

Même en renforçant l'immunité naturelle du chien par l'injection de fortes doses de cultures virulentes de charbon, on ne communique au sérum de son sang aucune propriété immunisante pour les animaux réceptifs. S.

Recherches sur les effets de l'inoculation du charbon dans les centres nerveux, par **Martinotti** et **Tedeschi.** (Institut anatomo-path. de Sienne.)

Les auteurs ont inoculé des cultures du charbon, par trépanation, dans le cerveau ou la moelle chez divers animaux (chiens, chats, lapins, cobayes, rats blancs, souris blanches, pigeons et tortues). Les animaux ayant une grande réceptivité pour le charbon, le lapin et le cobaye, succombaient plus rapidement à la suite de l'inoculation dans les centres nerveux que par l'inoculation par une autre voie. (Les cobayes pouvaient mourir du charbon en douze heures, les lapins en vingt-quatre heures.)

On faisait périr rapidement du charbon avec de nombreux bacilles dans le sang et les divers organes, les animaux doués d'une grande résistance au

charbon, les chiens et les rats blancs. Les pigeons succombaient régulièrement à l'inoculation dans les centres nerveux, alors que les témoins, inoculés sous la peau, résistaient.

La substance cérébrale des animaux ayant ainsi succombé, inoculée en petite quantité sous la peau de lapins ou de cobayes, les faisait périr du charbon avec une rapidité très grande. On pouvait aussi, de cette façon, faire périr du charbon des chiens, qui, comme l'on sait, sont réfractaires à l'inoculation sous-cutanée du charbon de virulence ordinaire. La virulence du charbon cultivé dans les centres nerveux se trouve donc exaltée.

Les auteurs donnent le détail des lésions (hémorragie, œdème, nécrose, etc.) provoquées dans le cerveau par ces inoculations, et ils expliquent l'augmentation de la virulence du Bacillus anthracis ainsi cultivé dans la substance nerveuse par l'hypothèse de la sécrétion d'une substance toxique, favorisant l'action pathogène du bacille, substance qu'ils supposent être la neurine ou un produit approchant.

S.

Sur la réceptivité aux maladies infectieuses des animaux privés d'eau, par **Pernice** et **Alessi**. (*Riforma medica*, 27 et 29 sept. 1891.)

Rodet a montré que les animaux deviennent plus sensibles au charbon après des soustractions sanguines; Charrin et Roger, après des fatigues excessives; Feser, à la suite d'une alimentation insuffisante, Canalis et Morpurgo, à la suite du jeûne complet. Pernice et Alessi ont soumis à la soif des chiens, des poules et des pigeons : les chiens étaient nourris avec du pain; les oiseaux, avec du maïs sans eau. Chez des chiens privés d'eau depuis quatre à sept jours, on injecta sous la peau une culture de charbon : on provoqua chez eux l'apparition d'un œdème plus ou moins étendu, et même, dans un cas, la mort par le charbon au bout de trois jours.

Chez les poules soumises à la soif depuis cinq jours, on vit survenir la mort six à huit jours après l'inoculation du charbon, avec de nombreux bacilles dans le sang.

Les mêmes résultats ont été obtenus chez le pigeon.

S.

Die Hühnertuberculose (*la Tuberculose des oiseaux*), par **A. Maffucci.** (*Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten*, 1892, Bd XI, p. 445.)

C'est une étude comparative de la tuberculose aviaire et de la tuberculose humaine (ou des mammifères). Voici les principaux points mis en évidence dans cet important travail :

I. Tuberculose aviaire. — Si l'on inocule des produits tuberculeux aviaires naturels ou des cultures du bacille de la tuberculose aviaire à des *poules*, sous la peau, dans le péritoine, dans le sang, dans les voies respiratoires, on provoque chez ces animaux des lésions tuberculeuses généralisées.

Chez le *lapin*, l'inoculation intra-péritonéale ou sous-cutanée entraîne la mort par cachexie, avec un abcès caséeux au point d'inoculation, et exceptionnellement quelques nodules tuberculeux dans les poumons et les ganglions.

Les *chiens* inoculés dans le péritoine, sous la peau ou dans les articulations, avec des cultures ou des produits de tuberculose aviaire, guérirent rapidement; sacrifiés au bout de six mois à un an, ils ne présentèrent aucune lésion tuberculeuse. L'injection intra-veineuse d'une dose considérable de culture aviaire détermina la mort par cachexie, au bout de sept mois, sans aucune lésion tuberculeuse appréciable.

Les *cobayes* inoculés sous la peau par une culture aviaire meurent au bout de deux à huit mois, avec un abcès caséeux au point d'inoculation et sans aucune lésion tuberculeuse dans les organes. De même, l'injection intra-péritonéale ne provoque que des lésions caséeuses circonscrites à la cavité péritonéale.

L'injection de cultures aviaires dans les veines des cobayes les fait mourir au bout de deux semaines, *sans tubercules dans aucun organe*. D'où la conclusion que « le bacille aviaire ne provoque pas la tuberculose chez le cobaye ». Si l'on essaie la transmission de la tuberculose aviaire de cobaye à cobaye, les résultats sont négatifs dès le troisième passage; il suffit donc de deux passages sur le cobaye pour détruire le virus aviaire.

Le bacille aviaire se cultive bien sur le sérum sanguin, liquide ou gélatinisé, dans le bouillon simple ou glycériné, sur l'agar simple ou glycériné; sur les milieux solides, il se développe au bout de huit jours sous la forme de petites saillies d'un blanc de cire qui bientôt ont de la tendance à confluer et à former une traînée blanchâtre, grasse, facile à détacher. Quand la culture est plus âgée, elle devient froncée, d'aspect muqueux, humide et de coloration légèrement jaunâtre.

La température la plus favorable à la culture et de 30 à 40° : mais le

bacille aviaire se développe encore abondamment à 25° et à 45°. A partir de la deuxième culture, on peut même obtenir un développement à 20° et à 50°.

Les cultures de tuberculose aviaire sont encore vivantes, cultivables et inoculables au bout d'un an et même deux ans.

L'inoculation préalable de tuberculose aviaire aux cobayes ne les empêche pas de succomber ensuite régulièrement à l'infection par la tuberculose humaine.

II. Tuberculose humaine et des mammifères. — Les effets de l'inoculation de cette tuberculose au cobaye et au lapin sont bien connus depuis Villemin et Koch. L'auteur n'insiste que sur les résultats obtenus chez les poules et le chien.

Les *poules* inoculées dans le péritoine avec des crachats de phtisiques demeurèrent bien portantes; tuées au bout de six mois, elles ne présentèrent aucune lésion. Des poules inoculées dans le péritoine avec des produits de tuberculose bovine ou bien demeurèrent parfaitement saines pendant sept et huit mois, ou bien succombèrent dans le marasme, mais sans lésions tuberculeuses. D'autres poules furent inoculées dans le péritoine, dans les veines, dans la trachée, dans le tissu cellulaire, avec de fortes doses de culture de tuberculose humaine. La plupart demeurèrent parfaitement saines, et, sacrifiées au bout de six mois à un an, elles ne présentèrent aucune lésion tuberculeuse; quelques-unes moururent dans le marasme, mais également sans tubercules. Sur une poule à qui on avait injecté dans le péritoine de la tuberculose humaine, il se développa sur la séreuse quelques nodules caséeux. Ces produits inoculés au cobaye y provoquèrent les lésions caractéristiques de la tuberculose humaine; inoculés à une seconde poule, celle-ci n'en éprouva rien.

Les *chiens* auxquels on injecte dans la jugulaire une culture de tuberculose de l'homme ou des mammifères meurent tous au bout de un à trois mois, avec une tuberculose miliaire généralisée aiguë.

Le bacille de la tuberculose humaine ou des mammifères commence à se cultiver au bout de deux semaines sur les milieux solides (sérum gélatinisé, agar glycériné), sous formes de petits grains grisâtres, ayant plus de tendance à se développer en épaisseur qu'à s'étaler. Ces grains sont résistants et difficiles à détacher du milieu nutritif. Les secondes cultures et les suivantes ont encore de la tendance à se faire par grains isolés.

Les cultures âgées de six mois se réensemencent difficilement; au bout de dix mois, aucun réensemencement n'a réussi. Les cultures âgées de six mois peuvent encore donner la tuberculose aux cobayes; celles de dix mois et d'un an ne le peuvent plus, mais leur inoculation provoque la mort par marasme.

La tuberculose bovine se développe plus lentement sur les milieux solides que celle de l'homme (ayant passé par le cobaye).

La température la plus appropriée pour le développement du bacille humain est de 30° à 40°; au delà de 42°, il n'y a plus de développement.

Les poules inoculées sans résultat avec de la tuberculose humaine conservent entièrement leur réceptivité pour la tuberculose aviaire.

Au point de vue morphologique, l'auteur signale les formes allongées en massue et les formes ramifiées que présente le bacille de la tuberculose cultivé à 42°, formes déjà observées par Metchnikoff; elles ne s'observent que sur le bacille aviaire.

— Le lecteur aura intérêt à rapprocher ce travail de Maffucci de celui que nous avons publié, l'année dernière, dans ces *Archives*[1]. Les faits observés par l'expérimentateur italien et les nôtres sont presque entièrement concordants; il est conduit, comme nous, à cette conclusion qu'il existe entre la tuberculose humaine et celle des oiseaux des différences profondes, et que la transformation de l'une dans l'autre, soit par les inoculations, soit par la culture, n'a pu jusqu'ici être réalisée,

STRAUS.

Ein neues methodisches Verfahren, Tuberkelbacillen abzuschwächen (*Nouveau moyen méthodique d'atténuation du bacille de la tuberculose*), par **Gramatschikoff.** (*Centralbl. f. Allg. Pathol.*, 31 décembre 1891.)

Depuis un an l'auteur s'occupe, dans le laboratoire du professeur Baumgarten, de l'étude comparative du bacille de la tuberculose humaine et de la tuberculose aviaire.

Trente-trois poules ont été inoculées par différentes voies (sous la peau, dans l'œil, dans les veines et dans le péritoine) avec le bacille de la tuberculose humaine, toujours avec un résultat négatif. Plusieurs de ces poules, sacrifiées au bout de six, huit à douze mois, ne présentèrent ni à l'œil nu, ni à l'examen microscopique, aucune lésion tuberculeuse, même locale.

L'auteur s'est ensuite appliqué à déterminer les modifications éprouvées par le bacille humain par son séjour dans le corps de la poule. Dans ce but, des cultures pures furent enfermées dans du papier parchemin, des membranes animales et de petits tubes de verre, et le tout introduit dans la cavité péritonéale de poules. Retirées au bout d'un temps variable, ces cultures furent semées sur de l'agar glycériné et inoculées à des lapins. On put s'assurer ainsi que ces bacilles humains étaient atténués dans leur virulence, et que l'atténuation

1. STRAUS et GAMALEIA, *Recherches expérimentales sur la tuberculose.* (Ces *Archives*, 1891, p. 457.)

était en raison directe de la durée du séjour dans le péritoine de la poule. Certaines de ces cultures pouvaient encore déterminer chez le lapin une tuberculose généralisée, mais à évolution ralentie; d'autres ne provoquaient plus qu'une lésion locale, aboutissant à la guérison.

S.

Gewinnung von Reinkulturen der Tuberkelbacillen und anderer pathogenen Bakterien aus Sputum (*Cultures pures du bacille de la tuberculose et d'autres bactéries obtenues directement des crachats*), par **Kitasato.** (*Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskrankheiten*, 1892, Bd XI, p. 441.)

Il y avait intérêt à obtenir des cultures de bacilles tuberculeux provenant directement de l'homme, sans passage à travers l'animal; passage qui pourrait, à la rigueur, en modifier les propriétés. L'auteur a obtenu des cultures provenant directement des crachats des phtisiques, d'après un procédé qui lui a été indiqué par Koch et qui avait déjà réussi à ce dernier. L'expectoration d'un phtisique, le matin, au moment où il vide ses bronches, est recueillie dans une boîte de Pétri stérilisée; on fait passer le crachat, à l'aide d'une pince stérilisée, successivement dans une série d'une dizaine de ces boîtes, contenant de l'eau distillée stérilisée, et on lave ainsi sa surface externe, de façon à la débarrasser des microbes qui ont pu s'y déposer pendant son passage dans la bouche. Cela fait, on dissocie, sous l'eau, le crachat et l'on prélève à son centre une parcelle. Examinée au microscope, on peut s'assurer que cette parcelle renferme presque toujours le bacille de la tuberculose à l'état de pureté. Dans ces cas, l'ensemencement sur sérum ou sur gélose glycérinée donne souvent une culture pure du bacille de Koch. Ces cultures diffèrent un peu de celles que l'on obtient par l'ensemencement de tissu tuberculeux. Comme dans ce dernier cas, les colonies commencent à apparaître au bout de deux semaines, mais sous forme de taches rondes, opaques, blanches, humides et brillantes, tandis que les colonies qui proviennent de parcelles d'organes sont sèches et mates au début. Plus tard, ces différences s'effacent.

On peut de la même façon obtenir des cultures directement du contenu des cavernes closes. Le liquide de ces cavernes contient parfois d'autres bactéries, presque toujours une seule espèce, bacille ou coccus, qui s'y rencontre, à côté du bacille tuberculeux, à l'état de pureté. Il est probable que ces bactéries jouent un rôle dans les complications de la phtisie pulmonaire.

L'auteur s'est assuré que la plupart des bacilles tuberculeux des crachats ou du contenu des cavernes sont des *bacilles morts*. Si l'on

sème de ces crachats en assez grande abondance à la surface d'un tube d'agar glycériné, on ne voit se développer des colonies que de place en place ; le reste du produit ensemencé demeure stérile. Si l'on examine au microscope ces parties stériles, on y trouve des bacilles qui se colorent parfaitement, et qui, à tous égards, ne se distinguent pas des bacilles vivants ; mais si on les inocule au cobaye, l'inoculation ne détermine pas la tuberculose. La plupart des bacilles tuberculeux contenus dans les crachats sont des bacilles morts, ce que les caractères microscopiques et la coloration ne permettaient pas de soupçonner. S.

Note sur les lésions histologiques nouvelles décrites dans l'acromégalie, par **M. Renaut**, *in* thèse de Duchesneau. Lyon, 1891.

Les lésions nouvelles rencontrées dans l'acromégalie portent sur le système osseux. Dans les os examinés, le périoste est notablement épaissi (Marie), mais l'os périostique diminue d'importance tandis que l'os médullaire l'emporte en développement. C'est ainsi qu'à la voûte du crâne la table externe de l'os est très amincie, tandis que sa portion spongieuse est fortement accrue. Mais ce n'est pas une simple hyperplasie ; en effet, le tissu spongieux de nouvelle formation n'est pas, comme dans les os normaux, constitué par une série d'aréoles très différentes les unes des autres par leur forme et par leur grandeur, il se montre sur les coupes comme formé de mailles d'une régularité admirable, à peu près toutes égales entre elles, juxtaposées avec ordre, et ne donnant jamais lieu à l'aspect anfractueux et irrégulier du tissu spongieux ordinaire.

Au microscope on voit que chacune des mailles de ce tissu est formée par un système de Havers doué de caractères particuliers. En effet, ces systèmes sont très grands, on les distingue bien à l'œil nu, leur cavité centrale renfermant la moelle et le vaisseau propre à chaque système est aussi très développé, c'est elle qui représente sur les coupes les aréoles du tissu spongieux. Les lamelles osseuses concentriques qui entrent dans la constitution de ces énormes systèmes de Havers sont peu nombreuses, ce qui explique la minceur des travées osseuses formées par leur accolement, en même temps que la largeur de la cavité médullaire de chaque système. Ces lamelles osseuses ont une tendance à se séparer les unes des autres, à se dissocier. Les différents systèmes de Havers sont très étroitements accolés les uns aux autres, sans interposition de systèmes intermédiaires. La moelle qu'ils renferment ne contient ni ostéoblastes disposés en dedans de la lame la plus interne du système, ni myéloplaxes ; c'est une moelle au repos,

ou dont le rôle formateur de l'os doit s'accomplir avec une grande lenteur.

La maladie de Marie consiste donc, au point de vue du système osseux, dans une production d'os médullaire qui s'opère au moyen de canaux de Havers gigantesques doués des caractères énumérés ci-dessus. En rapport avec ce fait, M. Renaut fait remarquer que les seuls os atteints dans l'acromégalie sont précisément ceux qui renferment de la moelle rouge embryonnaire.

La lésion osseuse diffère de celle du rachitisme d'une manière absolue, car dans cette dernière maladie on a une production d'os périostique, tandis que dans l'acromégalie il se produit seulement de l'os médullaire.

Elle diffère aussi de la lésion de la maladie de Paget, qui est une hyperproduction d'os médullaire très fongueuse et très irrégulière, dans laquelle, par exemple, un système de Havers à peine est-il formé, qu'il est détruit, morcelé à nouveau, et ses fragments englobés quelquefois dans un système havérien néoformé. (Renaut.)

Il n'y a rien de semblable dans l'acromégalie : le tissu osseux est le siège d'une ostéogenèse médullaire qui s'opère au contraire régulièrement et lentement et aboutit à la formation de systèmes osseux dont nous avons étudié plus haut les caractères histologiques.

VIALLETON (Lyon).

De la production dans l'organisme d'acide lactique et de glucose par manque d'oxygène. Deuxième communication, par **T. Aracki.** (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, XV Bd, Heft VI, 1891.)

Il s'agit, dans cette seconde communication, d'essais faits sur les animaux à sang froid et à sang chaud au moyen de l'empoisonnement par la morphine, le nitrite d'amyle et la cocaïne. On sait que ces médicaments diminuent l'apport d'oxygène au « milieu intérieur », soit par des modifications respiratoires, soit par des modifications de l'hémoglobine du sang.

Toutes les expériences de l'auteur furent démonstratives. Il y avait de la glucose, de l'acide lactique et parfois même de l'albumine dans les urines des animaux bien nourris. Chez les animaux soumis, avant l'empoisonnement, à l'inanition, le sucre seul faisait défaut.

L'auteur continuera ses recherches avec d'autres narcotiques, aussitôt qu'il aura achevé ses travaux sur l'empoisonnement phosphoré et sur le trouble produit par manque d'oxygène dans la formation au sein de l'organisme des anhydrides et notamment des esters.

DE BUCK.

Études de pathologie et de clinique médicales, par **T.-E. Leudet**, professeur de clinique médicale à l'école de Rouen, 3 vol. in-8°, avec un portrait de l'auteur et une préface du professeur Bouchard. Paris, chez Steinheil, 1891.

Mme Leudet a réuni dans ces trois beaux volumes les publications éparses de son mari. De son vivant, en 1874, Leudet avait déjà fait un choix parmi les meilleurs de ses travaux : ainsi a vu le jour la « Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Rouen », qui a su se faire sa place, même à côté de sa grande sœur parisienne la *Clinique* de Trousseau. Grâce au zèle pieux de sa veuve, nous possédons aujourd'hui l'œuvre entière du célèbre clinicien de Rouen, et nous pouvons pleinement apprécier ses qualités de travailleur consciencieux et puissant. La simple énumération de tous les mémoires contenus dans ces volumes dépasserait les limites que nous devons nous assigner. Mentionnons presque au hasard : Relation d'une épidémie de choléra ; Recherches sur la pourriture d'hôpital ; Phlébite de la veine porte ; Aortite suppurée ; Oblitération de la veine rénale ; Leucémie ; Phtisie aiguë ; Zona et Tuberculose ; Tuberculose du péritoine ; Hérédité tuberculeuse ; Néphrite tuberculeuse ; Syphilis hépatique ; Artérite syphilitique ; Ulcère de l'estomac et Alcoolisme ; Ictère alcoolique ; Empoisonnement par le phosphore ; Lésions des nerfs périphériques dans l'empoisonnement par la vapeur du charbon, etc.

Tous ces travaux, que Leudet publia régulièrement pendant quarante ans, de 1847 jusqu'à la veille de sa mort en 1887, portent l'empreinte de l'école anatomo-pathologique française, de la forte école de ses maîtres Louis, Cruveilhier, Rayer ; il s'y manifeste toutefois un souffle plus jeune et plus moderne, que Leudet puisait surtout dans ses relations personnelles et sa communion d'idées avec les maîtres de l'histopathologie allemande, avec Virchow particulièrement. L'occasion serait tentante assurément, à propos de l'œuvre de Leudet, de faire l'esquisse de cette médecine d'hier, qui a préparé et permis l'évolution de notre médecine actuelle ; mais bien imprudent serait celui qui s'y essaierait à nouveau, après la lecture des pages éloquentes que M. Bouchard a placées au frontispice de cet ouvrage.

STRAUS.

Annales de l'Institut de pathologie et de bactériologie de Bucarest, publiées par **V. Babes**, professeur à la Faculté de médecine et directeur de l'Institut. 1re année, 1888-89, IIe partie.

M. Babes vient de faire paraître le deuxième volume des travaux de l'Institut qu'il dirige avec tant d'activité. Ce volume est consacré prin

cipalement à des travaux d'anatomie pathologique. Le nombre et l'étendue de ces mémoires ne permettant pas d'en entreprendre ici l'analyse, nous nous bornons à une simple énumération :

Lésions histologiques des muscles dans les différentes formes de myopathies primitives, par V. Babes.

Recherches sur la pathologie des terminaisons nerveuses des muscles, par V. Babes et G. Marinescu.

Un cas de maladie d'Addison avec lésions des centres nerveux, par N. Kalindero et V. Babes.

Recherches sur l'origine de l'atrophie et de la pseudo-hypertrophie musculaires, par V. Babes et N. Kalindero.

Un cas de pithyriasis rubra (type Hebra), par Petrini et V. Babes.

Note sur une observation de sarcome alvéolaire mélanique de la peau, par Petrini et V. Babes.

Un cas de sarcome cutané pigmentaire multiple idiopathique, avec début par les extrémités, par V. Babes et N. Kalindero.

Observations sur le cancer primitif du foie, par V. Babes.

Sur la formation de cristaux dans des tumeurs parotidiennes, par V. Babes et Al. Talasesco.

Lésions de la diphtérie expérimentale de l'homme et des pigeons, par V. Babes.

Observations sur la variole, par V. Babes.

Études sur la rage, par V. Babes.

Ces mémoires sont publiés dans les deux langues, française et roumaine. De belles planches chromolithographiées illustrent le texte.

Nous rappelons à nos lecteurs que l'Institut de Bucarest met généreusement les deux volumes de ses Annales à la disposition des laboratoires qui en feront la demande.

S.

Le Gérant : G. Masson.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 28164

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

BACILLE D'EBERTH ET BACILLUS COLI

EXPÉRIENCES COMPARATIVES SUR QUELQUES EFFETS PATHOGÈNES[1]

Par MM. les docteurs
A. RODET et **Gabriel ROUX**
Agrégé à la Faculté de médecine de Lyon. Directeur du Bureau d'hygiène de Lyon.

Dès l'année 1888 nous avons commencé à accumuler des matériaux de nature et de valeur différentes à l'appui de la thèse que nous avons formulée pour la première fois en 1889 à savoir que le *bacille d'Eberth* n'était *qu'une variété*, créée dans l'organisme du typhique, du *Bacillus coli communis* d'Escherich.

Certains parmi ces documents ont été rendus publics soit dans nos communications aux Sociétés médicales lyonnaises, soit dans les thèses inspirées par nous.

Ce sont quelques-uns d'entre eux que nous livrons aujourd'hui à l'appréciation de tous, en ayant soin de déclarer, dès le début de notre exposé, que nous n'avions jamais eu l'intention, en publiant les résultats de nos recherches, de faire œuvre de polémistes et que nous étions loin de nous attendre aux tempêtes qu'elles ont soulevées.

Jamais en effet il ne nous était venu à l'esprit de révoquer

1. Travail des laboratoires de médecine expérimentale et de clinique médicale de la Faculté de médecine de Lyon.

en doute l'existence du bacille d'Eberth et son rôle pathogénique dans l'édification de la fièvre typhoïde.

Les travaux de l'école française ont été acceptés par nous sans arrière-pensée et considérés comme la pierre angulaire de l'édifice si laborieusement édifié.

Nous nous sommes simplement demandés, suggestionnés que nous étions par nombre d'observations cliniques et par quelques constatations d'ordre bactériologique dont la plupart nous étaient personnelles, d'où venait ce bacille d'Eberth, s'il devait être vraiment considéré comme un *pathogène strict* ou si au contraire on ne pouvait pas lui attribuer une *origine saprophytique* ou banale comme cela a été fait pour le pneumocoque de Talamon-Frænkel, et tenté pour le bacille de la diphtérie.

Il n'y avait, croyons-nous, rien d'illogique ni d'anti-scientifique dans une semblable préoccupation.

Peu à peu, grâce à une série de constatations que chacun de nous avait faites isolément, une conviction s'est élevée dans notre esprit qui, sans entente préalable, nous a été commune et s'est trouvée être le point de départ de notre collaboration. C'est cette conviction initiale que, sans aucun parti pris d'école ou d'idées préconçues, nous avons cherché à étayer sur des preuves d'ordre varié, et ce sont ces preuves, données en bloc dans nos communications antérieures aux sociétés parisiennes, que nous venons aujourd'hui développer dans une série de mémoires dont celui-ci est le premier.

Les documents que nous possédons sur le *B. coli* et sur le *bacille d'Eberth* ainsi que sur leurs rapports réciproques sont extrêmement nombreux et surtout très disparates ; de plus, ils appartiennent à des époques relativement éloignées les unes des autres et ce n'était pas chose facile que de les utiliser après quatre ans de travail et de les présenter avec quelque chance d'intéresser le lecteur.

Après y avoir mûrement réfléchi nous avons pensé qu'il valait mieux, pour ne nous point exposer à publier des notions qui ne sont plus nouvelles aujourd'hui et afin cependant d'utiliser tous ou à peu près tous nos matériaux accumulés depuis plusieurs années, d'adopter un ordre particulier qui

nous permettrait de passer successivement en revue toutes nos expériences.

Pour plusieurs raisons, dont la principale est l'intérêt tout d'actualité qui s'attache aux propriétés pathogènes du *B. coli* et du *bacille d'Eberth*, c'est par l'étude de quelques-unes de ces dernières que nous commencerons la série de nos mémoires.

Nous exposerons purement et simplement ce que nous avons observé sans nous préoccuper pour l'instant, si ce n'est incidemment, des résultats conformes ou contradictoires obtenus par d'autres.

Une étude critique d'ensemble, sorte de revue générale de nos connaissances sur le *B. coli* et le *bacille d'Eberth*, nous paraît en effet trouver mieux sa place à la fin de l'œuvre que nous avons entreprise, et c'est alors que nous l'aborderons.

Ce que nous désirons, dans chacun de nos mémoires et notamment dans celui-ci, mettre sous les yeux du lecteur, ce sont les faits sur lesquels s'est étayée notre conviction; ils sont, comme on le verra, concordants dans chaque série et les conclusions partielles à en tirer ne nous demanderont que peu d'efforts tant elles s'imposent d'elles-mêmes.

Tous ceux, au reste, qui, sans parti pris, ont envisagé cette même question des rapports du *B. coli* et du *bacille d'Eberth*, sont arrivés à des conclusions analogues tout en n'en acceptant pas, le plus souvent, les conséquences forcées.

C'est ainsi que MM. R. Wurtz et Herman ont, dans ces mêmes *Archives* le 1er novembre 1891 [1] reconnu les effets pathogènes identiques du *B. coli* et du *bacille d'Eberth*, intitulé un de leurs paragraphes : *Identité des caractères morphologiques et des cultures du bacille d'Eberth et de celui d'Escherich* et libellé enfin de la façon suivante leur seconde conclusion :

Il est absolument impossible, dans un grand nombre de cas, de différencier par les méthodes bactériologiques actuelles le bacterium coli commune *du bacille d'Eberth.*

Il est vrai que quelques jours après, à la Société de biologie, puis dans le numéro de janvier 1892 de ces archives, M. le docteur R. Wurtz, revenant sur ses allégations antérieures,

1. R. Wurtz et Herman. *De la présence fréquente du B. coli commune dans les cadavres. Arch. méd. expérim.*, n° 6, 1er novembre 1891, pp. 734 et suiv.

semblait vouloir sacrifier à l'opinion dominante. Malgré cela, nous avons quelque tendance à croire que la première opinion de M. Wurtz était la bonne et qu'il y reviendra un jour ou l'autre !

Quant à nous, aujourd'hui comme en 1889, nous disons que les différences morphologiques, biologiques et expérimentales entre le *B. coli* et le *bacille d'Eberth* ne sont point d'*ordre spécifique* et nous persistons à croire et à soutenir que la *forme Eberth* est une simple modification de la *forme coli*.

Nous tenons, au reste, à bien stipuler que jamais nous n'avons confondu ces deux formes entre lesquelles, avec tous les observateurs, nous avons constaté des différences plus ou moins profondes; seulement, ces différences, pour nous, accusent des *variétés* et non pas des *espèces*.

Il existe un groupe *B. coli* auquel correspond un groupe *bacille d'Eberth*, celui-ci procédant du premier par un mécanisme dont nous sommes loin de connaître toute la complexité.

Nos contradicteurs semblent quelque peu oublier, à en juger par leurs exposés bibliographiques, que nous avons été des premiers en France à attirer l'attention sur ces deux faits d'importance majeure et vérifiés depuis par nombre d'observateurs : que le *B. coli* peut à lui seul provoquer *chez l'homme* des affections diverses et que comme celui-ci le *bacille d'Eberth* peut dans certaines conditions devenir *pyogène*.

A l'heure actuelle ces constatations sont devenues banales à force d'avoir été réitérées, mais pas un de ceux qui nous ont combattu n'a relevé dans l'historique de ces découvertes la part qui nous est due; force nous est donc, dans ce débat, de revendiquer nous-mêmes hautement nos droits et d'insister sur la propriété et la priorité de nos constatations.

En octobre 1889, dans notre première communication à la Société des Sciences médicales de Lyon sur *les rapports qui peuvent exister entre le B. coli commune et la fièvre typhoïde*, nous signalions l'observation suivante qui remontait à 1888 : « A l'autopsie d'un malade du service de M. Vinay atteint de fièvre typhoïde et en présentant du reste toutes les lésions, on constata une péritonite suppurée localisée au petit bassin : le pus fut mis en culture et ne donna comme micro-organisme

qu'un bacille qui fut pris pendant quelque temps pour le bacille d'Eberth, mais qu'une observation longtemps et patiemment poursuivie démontra être le *Bacillus coli communis*[1]. On put d'autant mieux être fixé sur son identité qu'à la même époque des cultures du vrai *B. typhosus* provenant de la rate d'un dothiénentérique du service de M. Drivon furent instituées le même jour et suivies comparativement et avec le même soin. Au moyen des cultures pures du bacille provenant du pus péritonéal on put, en les inoculant sous la peau de rats blancs, produire de *petits abcès*, dans le pus desquels on retrouva le *même organisme* à l'état de pureté absolue. » (*Compt. rend. des séances de la Soc. des Sciences médicales de Lyon*, année 1889, p. 235.)

La démonstration expérimentale du rôle pyogène du *B. coli* ne pouvait pas être plus complète.

Déjà un an auparavant, en 1888, l'un de nous (Soc. Sc. méd.) avait, avec M. le professeur agrégé Vinay, rencontré dans le pus d'un abcès de la rate chez un typhique le bacille d'Eberth à l'état de pureté absolue et, fait plus important encore, il avait, avec des cultures pures de ce bacille, déterminé des abcès sous-cutanés chez le chien [2].

Nous sommes donc *les premiers* qui avons expérimentalement démontré le bien fondé de l'opinion qui dotait le bacille d'Eberth de la propriété de faire du pus et nous n'avons pas manqué de faire remarquer que par cette constatation disparaissait un des caractères différentiels admis jusqu'alors entre le *B. coli* et le *bacille d'Eberth*, le premier étant considéré comme pouvant être pyogène tandisque le second ne l'était pas.

1. Il n'est pas mauvais de rappeler qu'à cette époque où l'un de nous (G. Roux) venait de constater les *propriétés pyogènes* du bacille d'Eberth, il aurait été particulièrement heureux de rencontrer un second cas analogue; ce n'est donc que parce qu'il y a été forcé par l'évidence qu'il a nommé le microbe trouvé ici *B. coli* et non pas bacille d'Eberth. C'est là une garantie sérieuse du bien fondé de cette appellation.

2. *Soc. des sciences médicales de Lyon* et *Province médicale*, 5 mai 1888. M. le Dr Alfred L. Dupraz (de Lausanne) reconnait au reste catégoriquement cette priorité dans son récent article des *Archives de médecine expérimentale* (janvier 1892, p. 76 et suiv.). De même MM. Lesage et Macaigne, nous nous faisons un devoir de le constater, ont, dans leur note du 30 janvier à la *Société de Biologie*, reconnu la part qui nous revient dans la découverte des propriétés pathogènes du *B. coli*.

Nous avons été aussi les premiers à signaler le *B. coli* dans la suppuration des voies biliaires. Ce fait est mentionné dans notre communication de novembre 1889 à la Société des sciences médicales. L'observation clinique n'a jamais été publiée; mais nous tenons de M. le professeur Renaut, qui avait observé le malade, que l'affection, après avoir débuté avec les allures d'un simple ictère catarrhal, s'était terminée par un état nettement infectieux, rappelant tout à fait la fièvre typhoïde. Le foie contenait un certain nombre d'abcès développés dans les voies biliaires : le pus de ces abcès contenait à l'état de pureté le *B. coli*.

L'année dernière, nous avons fait l'analyse bactériologique d'un autre cas d'angiocholite suppurée; le seul microbe que contenait le pus était également le *B. coli*. Nous ne donnons pas d'autres détails, parce que l'observation clinique appartient à M. Renaut qui doit incessamment la publier.

C'est sous la direction de l'un de nous, dans le laboratoire de médecine expérimentale de Lyon, que M. Adenot trouva comme agent pathogène, dans plusieurs cas de processus morbides chez l'homme, le *B. coli communis*. La première observation date de 1888-1889, et concerne un cas de méningite aiguë, dans lequel on isola un bacille, qui présentait de grandes analogies avec le bacille typhique, mais qui n'était autre certainement que le *B. coli*[1]. Les autres observations, plus récentes, concernent plusieurs cas de péritonite par appendicite[2], où les cultures révélèrent aussi comme agent pathogène le *B. coli*.

Enfin, tout récemment, l'un de nous eut l'occasion d'étudier un cas de suppuration rénale due au même microbe[3].

Tels sont les faits que nous avons eu l'occasion d'observer concernant le pouvoir pathogène du *Bac. coli* pour l'homme, et dont quelques-uns, dès 1889, nous permettaient d'attirer l'attention sur le rôle infectieux de ce microbe considéré jusque-là comme un saprophyte négligeable.

1. Adenot. *Recherches expérimentales sur un cas de méningite. Arch. de méd. expérim.*, 1889.
2. *Soc. biol.*
3. Rodet. *Sur une suppuration rénale due au B. coli communis. Soc. de biol.*, 19 déc. 1891.

Nous devons en rapprocher ceux qui, dès notre première communication, nous ont fait soupçonner une relation entre le *Bac. coli* et la fièvre typhoïde, et qui, s'ils ne sont pas de nature, considérés isolément, à entraîner la conviction sur ce point, n'ont pas perdu leur valeur comme argument de présomption en faveur de notre thèse. C'est, d'un côté, l'étude comparative des matières intestinales et de la rate de typhiques; d'un autre côté ce sont les résultats de nos analyses d'eaux typhogènes.

Chez les typhiques, tandis que le sang de la rate donne le *bacille d'Eberth*, si l'on analyse les matières intestinales, on voit qu'elles renferment ordinairement le *Bac. coli* à l'état presque de culture pure, et, règle générale, ne contiennent point de bacilles répondant à la définition étroite du bacille typhique. Toutes les observations faites sur ce point concordent d'ailleurs pour établir que dans les matières intestinales des typhiques le bacille d'Eberth est ou absent ou très rare : ce fait est-il facilement conciliable avec le rôle indiscutable des matières fécales comme milieu propagateur du germe typhique, si le *Bac. coli* n'est pas lié spécifiquement au bacille d'Eberth ?

Nous avons fait un assez grand nombre d'analyses d'eaux soupçonnées d'avoir déterminé la fièvre typhoïde. Jamais nous n'avons trouvé de microbes répondant à la définition exacte du *bacille d'Eberth;* plusieurs fois nous y avons rencontré le *B. coli* (eau du collège et de l'école normale de Cluny[1]; eaux de puits en relation avec des épidémies de maison; eau du village de Verjon (Ain), où la fièvre typhoïde est endémique depuis plusieurs années).

Dira-t-on que ces eaux pouvaient néanmoins contenir le bacille d'Eberth, mais assez rare pour avoir échappé à notre analyse? Nous répondrons à cela : que, si l'on considère toutes les recherches du bacille d'Eberth dans les eaux, on voit que, la très grande majorité ont donné un résultat négatif; que dans les eaux typhogènes, ce microbe est à peu près toujours ou absent,

1. Le microbe de cette eau a été pris d'abord pour le bacille d'Eberth, mais nous dûmes reconnaître ensuite qu'il en différait par les caractères de la culture sur pomme de terre, et se rapprochait bien davantage du *B. coli*.

ou tout au moins très rare ; que, pour tout germe pathogène, la raréfaction est une condition extrêmement défavorable à la manifestation du pouvoir infectieux, et que, même pour les agents les plus malins, une grande réduction du nombre assure leur innocuité; que la relation habituelle entre la propriété typhogène d'une eau et la présence du *B. coli* dans cette eau ne peut pas être négligée par un esprit logique, et qu'il est légitime d'y voir, sinon une preuve, du moins une présomption en faveur du rôle de ce microbe dans la fièvre typhoïde.

Mais notre but est surtout, dans ce mémoire, d'exposer nos expériences d'infection des animaux par le *B. coli*, et de comparer les effets pathogènes de ce microbe à ceux du *bacille d'Eberth*. Nous estimons que cette comparaison proclame l'identité des qualités infectieuses de ces deux microbes.

Nos contradicteurs nous ont objecté que le *bacille d'Eberth* et le *B. coli* déterminaient chez les animaux d'expérience des processus bien différents; que si les effets du premier pouvaient être rapprochés de la fièvre typhoïde humaine, ceux du second devaient être comparés surtout au choléra. Nous nous sommes convaincus qu'il n'y a aucune distinction importante à faire entre l'infection expérimentale par le bacille d'Eberth et l'infection par le bacille d'Escherich. Ce jugement repose sur deux considérations également importantes : d'une part, sur l'étude des lésions ; d'autre part, sur l'observation des troubles fonctionnels, particulièrement de la température chez les animaux infectés. Nous exposerons nos expériences en considérant ces deux points de vue l'un après l'autre.

I

Pour l'étude des *lésions*, nous pourrions nous contenter d'exposer nos expériences sur le *B. coli*. Les études expérimentales sur le *bacille d'Eberth* étant aujourd'hui nombreuses, et leurs résultats bien connus, nous n'aurions qu'à prendre comme terme de comparaison des lésions anatomiques celles qu'ont décrites Fraenkel et Simmonds, A. Fraenkel, Seitz, Chantemesse et Widal, Cygnœus, etc., et, par suite, passer sous silence les résultats des expériences que nous avons faites nous-

mêmes avec ce microbe. Mais nous désirons profiter de l'occasion pour faire connaître des recherches dont quelques-unes sont relativement anciennes, datent d'une époque où l'on n'était pas bien fixé sur les effets pathogènes du bacille d'Eberth, et, pour des circonstances diverses, n'ont jamais vu le jour; et d'ailleurs, il ne nous semble pas inutile, en pareille matière, d'ajouter des pièces au procès.

Nos premières expériences datent de 1887 ; elles ont porté sur le bacille d'Eberth. Poursuivant des essais qu'il avait entrepris en 1886 avec M. Perret, et qui n'avaient donné que des résultats bien imparfaits, l'un de nous fit plusieurs expériences qui consistèrent à administrer aux animaux le bacille d'Eberth par la voie stomacale, en arrosant leurs aliments (pommes de terre) avec des bouillons de culture, pensant ainsi se rapprocher des conditions habituelles de l'infection de l'homme par l'eau contaminée. On mit en expériences des rats blancs, des lapins et des cobayes.

Un cobaye mourut une quinzaine de jours après l'ingestion de cultures provenant des ganglions mésentériques d'un cadavre de typhique[1]. Les lésions notées à l'autopsie de cet animal furent : de la congestion de l'intestin, une altération manifeste des plaques de Peyer, gonflées, vascularisées, visibles par transparence à la surface extérieure de l'intestin, et présentant à leur surface interne, sans ulcération, il est vrai, un piqueté noirâtre (sans doute hémorragique). Deux lapins traités de même survécurent.

Des rats blancs, quatre lapins et un cobaye reçurent chaque jour dans leurs aliments des bouillons de culture du bacille d'Eberth (c'était du *Bac. typhosus* authentique, obligeamment envoyé de l'Institut Pasteur à la Faculté de Lyon par M. E. Roux). Les lapins survécurent; les rats blancs aussi, sauf un, dont on ne put faire l'autopsie (il avait été en partie dévoré par ses compagnons). Le cobaye mourut au bout de cinq jours; on trouva à l'autopsie de la tuméfaction de la rate.

Huit cobayes reçurent dans leur alimentation, par le même procédé, à plusieurs reprises, des cultures de bacille d'Eberth (de la même provenance que dans l'expérience précédente). L'un d'eux mourut au bout

1. On lui avait fait ingérer en même temps une culture d'un microbe qui provenait d'une eau suspecte, qu'à cette époque on avait pris pour le *B. d'Eberth*, et qui etait probablement le *B. coli*.

de sept jours; on nota de la congestion de l'intestin grêle et une tuméfaction de la rate. Un autre mourut le treizième jour : les ganglions mésentériques étaient engorgés, la rate gonflée; l'intestin était fortement congestionné et contenait des matières liquides dans toute son étendue (y compris le gros intestin), on y distinguait par transparence à la surface extérieure les plaques de Peyer: l'intestin ouvert, celles-ci se sont montrées manifestement altérées, les unes simplement tuméfiées et tachetées de noir, d'autres beaucoup plus gonflées et de couleur jaunâtre; l'une des plaques, plus vascularisée encore que les autres, présentait une dépression qui pouvait être (la preuve n'en a pas été faite) une ulcération. Trois autres cobayes de cette expérience moururent au bout de vingt-quatre jours; l'estomac et l'intestin grêle ne contenaient que des matières très liquides, les ganglions mésentériques étaient tuméfiés (une circonstance accidentelle empêcha de noter l'état de la muqueuse intestinale et des plaques de Peyer). Des cultures faites avec un ganglion mésentérique de l'un de ces derniers animaux y décela la présence du bacille d'Eberth. Les autres cobayes de cette expérience survécurent ou cessèrent d'être tenus en observation.

Ces anciennes expériences nous apprenaient que le bacille d'Eberth peut, introduit dans l'estomac, infecter les cobayes, et déterminer chez eux un processus morbide d'une durée variable (pouvant être de plusieurs jours, et même de plusieurs semaines), et caractérisé par des lésions qui ne sont pas sans analogie avec celles de la fièvre typhoïde de l'homme. Elles nous apprenaient aussi que le lapin est bien moins sensible que le cobaye au bacille d'Eberth, au moins pour l'introduction par les voies digestives.

Ces expériences avaient été instituées de la sorte dans le but de chercher à déterminer chez l'animal, en employant un mode d'infection qui imitât les conditions de l'infection humaine, un processus ressemblant davantage à la fièvre typhoïde que ce qu'on avait vu jusque-là. Nous reconnaissons aujourd'hui, d'après les résultats obtenus par les divers expérimentateurs et ceux de nos propres expériences plus récentes, que ce procédé expérimental n'a pas de valeur spéciale, et qu'avec les autres modes d'introduction du bacille d'Eberth, on peut obtenir un processus clinique et anatomo-pathologique qui se rapproche autant de la fièvre typhoïde que celui qui résulte de l'introduction dans les voies digestives.

Nous avons repris ces expériences sur le bacille d'Eberth

en 1891, en partie avec la collaboration de M. Vallet. Nous avons opéré sur des lapins et des cobayes, et nous avons introduit le microbe tantôt dans le péritoine, tantôt dans les veines, tantôt dans le tissu cellulaire sous-cutané. Plusieurs bacilles d'Eberth, retirés par la ponction de rates de typhiques, ont été expérimentés. Nous donnerons ici le résumé général des lésions que nous avons ainsi obtenues; on trouvera plus loin des exemples particuliers dans les observations que nous reproduirons au sujet des troubles fonctionnels.

Les cobayes ont été habituellement tués par les cultures de bacille d'Eberth introduites dans le péritoine à la dose de 1 cc.; la mort survenait tantôt dès le lendemain, tantôt seulement après plusieurs jours. Leur rate était plus ou moins gonflée, surtout noirâtre et friable. L'intestin grêle était congestionné, et cette congestion pouvait s'étendre à tous les viscères abdominaux; le péritoine était poisseux ou contenait un peu de liquide séro-sanguinolent. L'intestin était gorgé d'un liquide mêlé de gaz; plusieurs fois les plaques de Peyer ont été trouvées tuméfiées, avec une vascularisation plus intense que dans le reste de l'intestin. Avec un bacille d'Eberth particulièrement actif, nous eûmes (par injection dans le péritoine) quelques fausses membranes fibrino-purulentes à la surface des viscères abdominaux.

L'injection sous-cutanée nous a donné des résultats semblables.

Les lapins se sont montrés moins sensibles que les cobayes au bacille d'Eberth introduit dans le péritoine. Mais chez eux nous avons fait des injections intra-veineuses; ce mode d'introduction s'est montré très efficace. Avec 2 ou 3 cc. de cultures en bouillon, les animaux ont quelquefois survécu, après une maladie passagère d'une durée variable, caractérisée par de la fièvre, de la diarrhée et de l'amaigrissement, sur les détails de laquelle d'ailleursnous reviendrons plus loin; mais cette dose a été plusieurs fois mortelle, et nous avons trouvé chez ces animaux des lésions analogues à celles des cobayes, notamment de belles altérations des plaques de Peyer; on en trouvera plus loin des exemples.

En résumé, dans nos expériences d'infection par le bacille

d'Eberth nous avons vu que ce microbe, administré par les voies digestives à doses répétées ou injecté dans la cavité péritonéale, ou introduit dans les veines (lapins), tue fréquemment les animaux, surtout les cobayes en déterminant des lésions qui ne sont pas toujours au même degré chez tous les animaux, et ne sont pas toutes réunies sur le même sujet, mais peuvent être : de la tuméfaction de la rate, de la congestion de l'intestin, du gonflement des plaques de Peyer, qui sont vascularisées, hémorragiques, quelquefois ulcérées; plus rarement, des exsudations fibrino-purulentes sur les viscères abdominaux.

Nous avons étudié sur les mêmes animaux (cobayes et lapins) le pouvoir pathogène du *B. coli*, et avons comparé ses effets à ceux du *bacille d'Eberth.* Une partie de ces expériences ont été faites avec la collaboration de M. Vallet. Nous avons employé des bacilles de diverses sources; les uns provenaient de matières intestinales d'homme sain, d'autres de déjections de typhiques, d'autres d'une fosse d'aisances [1], enfin l'un était le bacille qu'on avait trouvé dans une lésion suppurée du rein.

Nous n'avons pas tardé à nous convaincre que le *B. coli* était doué pour ces animaux de propriétés pathogènes très analogues et, quant au degré, au moins égales à celles du *bacille d'Eberth.*

Chez le cobaye, la dose de 1 cc. de culture en bouillon s'est montrée habituellement mortelle. Le délai de la mort est variable suivant l'activité du bacille employé : quelques animaux ont survécu plus d'une semaine, mais la plupart ont succombé beaucoup plus vite, et étaient trouvés morts au bout de vingt-quatre heures.

Voici, à titre d'exemple des lésions trouvées chez ces animaux, une expérience faite sous notre direction par M. Vallet :

Le 8 mai 1891, on injecte à deux cobayes, dans le péritoine, 1 cc. de culture en bouillon de *Bac. coli* tiré d'une fosse d'aisances; et à trois autres la

1. Les recherches de M. Vallet ont montré que dans le contenu d'une fosse d'aisances le *B. coli* se trouve en abondance, doué d'une très forte virulence, et que c'est un bon milieu de culture pour ce microbe. (*Thèse de Lyon,* janv. 1872. *Le B. coli communis dans ses rapports avec le B. d'Eberth et l'étiologie de la fièvre typhoïde.*)

même quantité d'une culture de *Bac. coli* provenant de matières fécales d'homme sain. L'un des animaux qui avaient reçu le microbe de la fosse est mort avant vingt-quatre heures; voici les lésions qu'il présentait : épanchement séro-sanguinolent abondant dans la cavité péritonéale; congestion générale de la séreuse, avec quelques ecchymoses; concrétions fibrineuses autour de la rate, tuméfaction considérable de la rate, dont la couleur est très foncée, presque noire; un certain nombre de petits grains blancs dans le foie, qni ne sont autre chose que de petits abcès en voie de formation; un exsudat séro-sanguinolent dans les plèvres et dans le péricarde; une tuméfaction et une congestion très nette des plaques de Peyer dont l'une (la dernière) est brunâtre, ecchymosée, et présente près de l'un de ses bords une légère ulcération (le *Bac. coli* fut retrouvé, non seulement dans la sérosité péritonéale, mais aussi dans le sang). L'autre cobaye qui avait reçu le bacille de la fosse mourut le quatrième jour, présentant des lésions très analogues mais un peu moins violentes. Les trois animaux auxquels on avait injecté le *Bac. coli* d'intestin normal moururent en deux, huit et onze jours, avec la rate gonflée, le foie congestionné, les plaques de Peyer tuméfiées et vascularisées.

On trouvera plus loin, dans les observations que nous donnons au sujet des troubles fonctionnels, d'autres exemples des lésions habituellement observées chez les cobayes.

Dans un cas, nous avons vu une accentuation exceptionnelle des lésions suppuratives. C'était un cobaye qui avait reçu sous la peau de la cuisse un petit fragment du rein dont la suppuration était due au *B. coli*; il mourut (trois semaines après l'inoculation), avec un semis de petits abcès miliaires sous le péritoine de la région lombaire du côté de l'inoculation, et de nombreux et volumineux abcès du foie et de la rate qui renfermaient à l'état de pureté le *B. coli.*

Les lapins se sont montrés moins sensibles que les cobayes aux injections intra-péritonéales, comme pour le bacille d'Eberth. Nous en avons cependant vu mourir, à la suite de ce mode d'introduction, après des délais de plusieurs jours ou quelquefois de plusieurs semaines, pendant lesquels ils avaient de la diarrhée; et nous avons trouvé à l'autopsie de la tuméfaction de la rate, du gonflement des plaques de Peyer, un peu de liquide séro-sanguinolent dans le péritoine, mais en somme des lésions bien moindres que chez les cobayes qui avaient reçu comparativement les mêmes cultures. L'injection

dans les veines s'est montré un moyen plus sûr d'infection des lapins : avec une dose suffisante (2 à 3 cc. de cultures en bouillon), les animaux mouraient plus ou moins vite; on trouvera plus loin des exemples des lésions que nous avons observées chez eux.

Les lésions que peut déterminer le *B. coli* ne sont pas toujours toutes réunies, ni au maximum, chez le même sujet. Mais lorsqu'on en a vu un certain nombre, on se fait une idée de l'ensemble des altérations possibles; pour nous, d'après nos expériences, le tableau complet des lésions produites chez le cobaye et le lapin par le *B. coli* est le suivant :

Tuméfaction de la rate, congestion des intestins, et, en général, de la séreuse péritonéale; épanchement séro-sanguinolent dans le péritoine; fausses membranes fibrino-purulentes dans cette séreuse, notamment à la surface du foie et de la rate; gonflement des plaques de Peyer, qui sont vascularisées, ecchymosées, et peuvent être ulcérées; exhalation liquide, et gaz libres, dans l'intestin; épanchement séreux dans les plèvres et le péricarde (nous avons même vu une fois de la pneumonie); abcès du foie et de la rate (exceptionnels).

C'est là, nous le répétons, le tableau complet des lésions possibles; mais il est rarement réalisé entièrement sur le même animal. La tuméfaction de la rate est, avec la congestion intestinale, la lésion la plus commune; lorsque le virus est doué d'une grande activité, c'est surtout par l'intensité du gonflement de la rate qu'il le manifeste, et cet organe peut présenter alors chez le cobaye des dimensions et une couleur noirâtre telles que nous ne les avons rencontrées à ce degré que dans l'infection charbonneuse. Le gonflement des plaques de Peyer est habituel, surtout leur vascularisation; on peut y rencontrer des ulcérations, mais ceci est assez rare. Les fausses membranes fibrino-purulentes à la surface des viscères abdominaux ne se voient que lorsque le microbe a été introduit dans le péritoine, et elles indiquent une forte activité; elles manquent avec les bacilles médiocrement virulents. Quant aux lésions suppuratives proprement dites, il est très rare qu'elles atteignent un fort développement; elles indiquent une qualité particulière et exceptionnelle de l'agent virulent.

Ce sont là, pensons-nous, des effets vraiment pathogènes. En considérant un tel ensemble de lésions, et en remarquant que lorsque nous avons recherché le microbe dans le sang (après injection péritonéale), nous l'y avons retrouvé (du moins chez les cobayes), nous pensons pouvoir affirmer qu'il y a là vraiment une infection, et non pas seulement une intoxication. Ce n'est pas que nous rejetions tout rôle joué par les produits toxiques des cultures; au contraire, plusieurs faits que nous avons observés nous portent à admettre deux mécanismes simultanés, l'intoxication et l'infection. En effet, l'intensité des lésions n'est pas dans un rapport constant avec le délai de la mort; et l'on peut voir un *B. coli* modifier son activité au point de vue de la production des lésions, tout en restant aussi actif au point de vue de la rapidité de ses effets mortels. C'est ainsi qu'après avoir fait agir l'antipyrine sur le *B. coli* (expériences de M. Visbecq sous notre direction), nous l'avons vu continuer à tuer le cobaye dans le même délai, mais avec des lésions beaucoup moindres; c'est ainsi encore qu'en faisant passer le microbe plusieurs fois de suite par l'organisme du cobaye, nous l'avons vu subir une modification analogue, c'est-à-dire qu'il se montrait atténué si l'on considérait les lésions produites, mais tout aussi actif si l'on avait égard à la rapidité de la mort : comme si le microbe était atténué dans son pouvoir pathogène ou infectieux proprement dit, tout en continuant à donner dans les cultures des toxines aussi actives, aussi rapidement mortelles.

Toujours est-il que l'intensité des lésions varie notablement d'un *B. coli* à l'autre. On peut même quelquefois voir des animaux succomber pour ainsi dire sans lésions, même sans tuméfaction notable de la rate; dans ces cas, la toxicité est encore forte, mais le pouvoir infectieux proprement dit est au minimum. Des différentes variétés de *B. coli* avec lesquelles nous avons expérimenté, c'est celui qui provenait d'une fosse d'aisances qui s'est montré doué de la plus grande activité au point de vue de son pouvoir pathogène proprement dit, c'est-à-dire eu égard à l'intensité des lésions.

Le pouvoir virulent de ce microbe paraît d'ailleurs n'être pas une chose simple; il faut tout au moins y distinguer,

entre autres qualités, la qualité pyogène. Nous l'avons trouvée au maximum dans ce *B. coli* contenu dans une suppuration rénale. Mais il semble vraiment que c'est une propriété bien passagère : dans la suite de nos expériences avec ce microbe si éminemment pyogène au début, nous l'avons vu perdre peu à peu cette particularité, et ne déterminer plus que des lésions qui ne le distinguaient pas des *B. coli* d'autre provenance.

Si maintenant nous comparons les effets anatomo-pathologiques déterminés chez nos animaux par nos diverses variétés de *B. coli* à ceux qu'on a observés et que nous avons observés nous-mêmes avec le *bacille d'Eberth*, nous sommes frappés de leur ressemblance. Nous avons obtenu avec le *B. coli* exactement les mêmes altérations qu'avec le *bacille d'Eberth*.

Si, pour faire cette comparaison, on considère des animaux d'expérience pris individuellement, on pourra noter des différences ; mais, ces différences, on les retrouvera aussi chez des animaux inoculés tous avec du *B. coli*, ou tous avec du *bacille d'Eberth*. Elles tiennent à la variabilité que présentent très nettement ces microbes dans leur pouvoir infectieux, comme dans leurs autres caractères.

Ce n'est pas seulement au *B. coli* que nous avons trouvé une activité variable ; nous avons aussi observé que les bacilles retirés de la rate des typhiques ne sont pas toujours identiques, quant à leur pouvoir pathogène, de même que pour les autres caractères (nous aurons l'occasion de revenir sur ce point), ils peuvent présenter des variétés multiples. Dans ces conditions, une comparaison de l'action pathogène des deux microbes ne peut donc être faite légitimement qu'en considérant, pour l'un comme pour l'autre, l'ensemble des lésions possibles. A ce point de vue, nous n'hésitons pas à dire qu'on ne peut faire une distinction sérieuse entre le *B. coli* et le *bacille d'Eberth* ; s'il y a une différence, elle ne porte que sur le degré d'activité ; si nous faisons la moyenne de nos expériences, l'activité nous semble un peu plus forte pour le *B. coli* que pour le bacille d'Eberth, ou du moins pour ce *B. coli* qui provenait d'une fosse d'aisances. A part ce

détail, nous concluons à l'identité des effets pathogènes du *B. coli* et du *bacille d'Eberth;* et ce jugement, basé sur l'étude des lésions, est confirmé par l'analyse des troubles fonctionnels.

II

La plupart des expériences que nous allons maintenant résumer ont été tentées en vue de démonstrations toutes spéciales étrangères au sujet actuel, et sur lesquelles nous aurons à revenir; nous les enregistrons néanmoins ici, parce qu'elles apportent à l'appui de la thèse que nous soutenons un argument d'autant plus précieux qu'il n'a pas été provoqué.

Nous nous sommes surtout attachés dans les inoculations dont nous allons rapporter les résultats à suivre très attentivement et très régulièrement la température des animaux infestés; ce qui, dans l'espèce, étant données les affirmations de quelques expérimentateurs à l'endroit du *B. coli*, ne laisse pas d'avoir une certaine importance.

Nous désirons démontrer que les deux micro-organismes en litige, le *bacille d'Eberth* et le *B. coli*, produisent tous deux chez les animaux les mêmes altérations thermiques, altérations qui varient dans leur intensité et leur sens même (hyperthermie ou hypothermie), suivant la dose injectée et le lieu de l'inoculation. Mais il ressortira de nos expériences, et cela sans qu'une hésitation soit possible, que pas plus le *B. coli* que le *bacille d'Eberth* ne possède le monopole d'élever ou d'abaisser la température : l'élévation se produit dans certaines conditions bien déterminées; l'hypothermie est la conséquence d'autres processus expérimentaux non moins bien fixés.

Les animaux sur lesquels nous avons surtout expérimenté sont les cobayes et les lapins; nous examinerons successivement ce qui se rapporte à chacun d'eux.

A. — INOCULATIONS AUX COBAYES.

Les cobayes ont été infestés soit par la voie péritonéale, soit par la voie hypodermique.

a. — Cobayes inoculés dans le péritoine.

Nous avons eu cinq séries de cobayes inoculés dans le

péritoine avec des *B. coli* d'origines diverses et du *bacille d'Eberth* provenant de la rate d'un typhique.

Nous affirmons ici une fois pour toutes que l'identité de ces différents microorganismes a été vérifiée par tous les procédés connus (examen microscopique, coloration, cultures sur les différents milieux, propriétés fermentatives, etc.) et qu'aucun doute n'a pu s'élever dans notre esprit à leur sujet.

Nous regrettons de ne pouvoir publier toutes les courbes de température des animaux inoculés, tant leur ressemblance est absolue et leur superposition parfaite ; la lecture des observations y suppléera.

Les inoculations ont été faites à la dose de 1 cc. dans le péritoine avec des bouillons de culture récents en pleine évolution.

Vu la brièveté des observations, nous croyons devoir donner ici cinq d'entre elles comme type de nos cinq séries :

Cobaye n° 11, poids, 262 grammes. Température avant l'inoculation, 38°. Inoculé le 17 février 1891 à onze heures du matin dans le péritoine avec 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'un typhique (2e femmes, n° 46, H. D.).

Le même jour, à cinq heures du soir, le cobaye paraît très malade. Température, 35°.

Il est trouvé mort le matin du 18 février.

Cobaye n° 12; poids, 422 grammes. Température avant l'inoculation. 38°,1. Inoculé le 17 février à onze heures du matin dans le péritoine avec 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'un individu bien portant.

Le même jour, à cinq heures du soir, le cobaye paraît très malade. Température, 34°,5.

Il est trouvé mort le matin du 18 février.

Cobaye n° 13; poids, 380 grammes. Température avant l'inoculation 38°. Inoculé le 17 février à onze heures du matin dans le péritoine avec 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant d'une angiocholite suppurée (culture ancienne rajeunie).

Le même jour, à cinq heures du soir, le cobaye paraît très malade. Température, 34°.

Il est trouvé mort le matin du 18 février.

Cobaye n° 20; poids, (?). Température avant l'inoculation, 38°. Inoculé le 20 février à dix heures du matin dans le péritoine avec 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'un typhique

(c'est le *B. coli* que nous avons déjà signalé comme ne faisant pas fermenter la lactose, au moins dans ses premières générations)[1].

A cinq heures du soir, le cobaye est manifestement malade, il bouge à peine, il est froid.

Température, 35°,2.

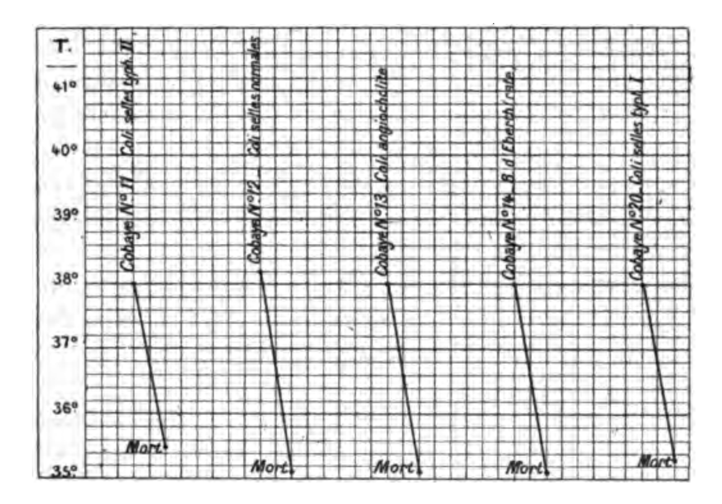
Il est trouvé mort le matin du 21 février.

Cobaye n° 14; poids, 450 grammes. Température avant l'inoculation, 38°. Inoculé le 17 février à onze heures du matin dans le péritoine avec 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. d'Eberth* provenant de la rate d'un typhique.

A cinq heures du soir le cobaye est très malade.

Température, 34°.

Il est trouvé mort le matin du 18 février.



A l'autopsie les lésions sont identiques chez tous ces animaux : péritoine un peu poisseux et congestionné, pas de fausses membranes; intestin grêle congestionné par places avec pneumatose et diarrhée; foie très congestionné; rate à peu près normale.

Nous pensons qu'il est difficile d'exiger une ressemblance plus grande que celle que nous venons de constater dans la marche de la maladie, qui dans tous les cas a été foudroyante, l'état de la température et enfin les lésions superficielles rencontrées. C'était à croire vraiment, en observant les ani-

1. Voir notre commuuication toute récente à la *Soc. de Biologie*, 7 mai 1892.

maux en question, qu'ils avaient tous reçu au même instant la même dose de la même culture. Nous aurions, à propos des observations précédentes, à insister sur bien des points; nous ne voulons pour l'instant retenir que ceci : que tous nos cobayes sont morts dans le collapsus avec de l'*hypothermie*, aussi bien ceux inoculés avec le *bacille d'Eberth* que ceux qui avaient reçu du *B. coli* de diverses origines.

b. — Cobayes inoculés sous la peau.

Cinq séries de cobayes ont été inoculés sous la peau de la cuisse avec 1 cc. de bouillon de culture des *B. coli* variés dont il vient d'être question et de *bacille d'Eberth.*

Le tableau nosologique est bien différent ici de celui que nous avons tracé dans la série précédente; mais, comme dans celle-ci, il ne varie guère, qu'il s'agisse du *B. coli* ou du *bacille d'Eberth.*

Tous nos animaux, sauf un qui avorta et périt, ont résisté aux inoculations et ont présenté pendant quelques jours des températures élevées.

Nous donnons ici à titre d'exemple, brièvement résumées, cinq observations dont le mérite réside surtout dans l'enregistrement quotidien des températures rectales :

Cobaye n° 18; poids, 330 grammes. Température avant l'inoculation, 38°1. Inoculé le 18 février, à onze heures du matin. sous la peau de la cuisse, avec 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'une typhique (2° femme, n° 46, H. D.).

A cinq heures du soir le même jour :
Température, 38°,5.
19. — M., 39° ; S., 39°,4.
20. — M., 39°,5; S., 39°,1.
21. — M., 39° ; S.
22. — M., 38°,4; S., 38°,6.
23. — M., 38°,6; S., 38°,7.
24. — M., 38°,5; S., 38°.6.
Poids, 370 grammes.
Il n'y a jamais eu de tuméfaction au point d'inoculation.

Cobaye n° 16; poids, 655 grammes. Température avant l'inoculation, 38°,7. Inoculé le 18 février, à onze du matin, sous la peau de la cuisse

droite avec 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'un individu bien portant.

A cinq heures du soir le même jour on constate une tuméfaction assez intense et douloureuse de la cuisse inoculée.

Température, 39°,8.

19. — M., 40° ; S., 40°,2. Tuméfaction moins intense.

20. — M., 40° ; S., 39°,5. Un peu d'empâtement douloureux.

21. — M., 39°.

22. — M., 38°,6; S., 39°.

23. — M., 38°,9; S., 38°,7.

24. — M., 38°,6; S., 38°,5.

Poids, 650 grammes.

La tuméfaction a complètement disparu.

Cobaye n° 17; poids, 508 grammes. Température avant l'inoculation, 38°,2. Inoculé le 18 février, à onze heures du matin, sous la peau de la cuisse droite avec 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant d'une angiocholite suppurée (culture ancienne).

A cinq heures du soir le même jour, la région inoculée est un peu douloureuse mais non tuméfiée.

Température, 39°,1,

19. — M., 39°,3; S., 39°,8. Avortement presque à terme.

20. — M., 39°,5; S., 39°,3. Léger empâtement au point inoculé.

21. — M., 39°,1;

22. — M., 39° ; S., 39,1.

23. — M., 38°,9; S., 38,5.

24. — M., 38°,1; S., 38°,3. Mort le 26 au soir avec de l'hypothermie.

Poids, 390 grammes.

L'*autopsie* n'ayant pu être faite que trente-six heures après la mort et le cadavre étant resté dans un endroit chaud, la décomposition s'est emparée des organes qu'il fut impossible de mettre en culture; il n'y a pas trace de péritonite; le foie et la rate sont congestionnés. Rien de particulier à noter dans les organes génitaux. Cœcum rempli de matière diarrhéique noirâtre.

Cobaye n° 21; poids, 560 grammes. Température avant l'inoculation, 38°,1. Inoculé le 23 février à onze heures du matin sous la peau de la cuisse avec un 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'un typhique (celui qui ne fait pas originellement fermenter la lactose).

Température à cinq heures du soir le même jour, 39°,4.

24. — M., 39°,6; S., 39°,8.

25. — M., 39°,4; S., 39°,1.

26. — M., 39 ; S., 38°,9

27. — M., 39.

COBAYE n° 15. Poids, 610 grammes. Température avant l'inoculation, 38°9. Inoculé le 18 février à onze heures du matin sous la peau de la cuisse avec 1 cc. de bouillon de culture d'un *B. d'Éberth* provenant de la rate d'un typhique.

A cinq heures du soir le même jour, léger empâtement de la région inoculée.

Température, 38°,9.
19. — M., 39°,1; S., 40°,1.
20. — M., 39°,8; S., 40°,3. L'empâtement a disparu.
21. — M., 39°,4.
22. — M., 39° ; S., 38°,9.
23. — M., 38°,7; S., 39°.
24. — M., 39°,1; S., 38°,8.
Poids, 620 grammes.

Dans cette seconde série, on le voit, ce n'est plus le collapsus hypothermique rapidement suivi de mort qui succède à l'inoculation, mais bien une augmentation marquée de la température (1° environ) qui persiste pendant cinq à six jours, mais sans altération de la santé générale, et le plus ordinairement sans grand retentissement local; la guérison est en ce cas la règle, et il nous paraît bien difficile de vouloir chercher et établir ici des différences entre les animaux inoculés avec le *B. coli*, d'où qu'il vienne, et ceux qui ont reçu le *bacille d'Eberth*. Nos expériences ont été très nombreuses et toujours concordantes; l'identité d'action de nos différents bacilles est absolue.

Nous pourrions, à leur occasion, rappeler et combattre quelques assertions récentes; nous ne le ferons pas, pour ne nous point écarter de ce qui doit faire l'objet strict de cette note, nous réservant de revenir plus tard sur les points controversés.

B. — INOCULATIONS AUX LAPINS

Des lapins en très grand nombre ont été inoculés avec des doses variables, dans le péritoine et dans le torrent circulatoire; certains parmi eux ont été suivis pendant plus d'un mois et leur température a été très régulièrement prise matin et soir; l'autopsie de ceux qui ont succombé a toujours été pratiquée avec le plus grand soin.

Afin de donner à nos observations thermométriques la plus grande rigueur possible et afin de pouvoir à coup sûr apprécier les écarts anormaux de la température, nous avons, pendant un certain nombre de jours, à l'époque même où nous faisions nos expériences, pris la température de lapins placés dans des conditions identiques mais qui n'avaient reçu aucun produit microbien; ce sont là des témoins dont la température a constamment oscillé entre 38°,8 le matin et 39°,5 le soir, ce maximum ayant rarement été dépassé.

Il faut donc noter expressément qu'à l'époque de nos investigations et dans les conditions où se trouvaient placés nos animaux la courbe thermométrique des lapins normaux oscillait faiblement au-dessus et au-dessous de la ligne du 39° avec un minimum le matin et un maximum le soir. Nous tenions à bien préciser ce dernier point, car nous verrons que chez la plupart de nos lapins inoculés c'est le type inverse qui a été observé.

a. Inoculations dans le péritoine.

Lapin n° 11; poids, 1,800 grammes. Température R. avant l'inoculation, 39°,7

Inoculé le 19 février à cinq heures du soir dans le péritoine avec 1 cc. de bouillon d'un *B. coli* provenant des selles d'une typhique (2e femmes, n° 46, H. D.).

20. — M., 39°,8; S., 39°,4.
21. — M., 38°,6.
22. — M., 38°,2; S., 38°,7.
23. — M., 38°,5; S., 39°,1.
24. — M., 39°,0; S., 39°,1.
25. — M., 38°,7; S., 38°,8.
26. — M., 38°,6; S., 38°,8.
27. — M., 38°,9; S.,

Lapin n° 13; poids, 2450 grammes. Température avant l'inoculation, 39°,4.

Inoculé le 23 février, à cinq heures du soir, dans le péritoine avec 2 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'un typhique (celui qui ne fait pas tout d'abord fermenter la lactose).

24. — M., 39°,5; S., 39°,3.
25. — M., 39°,1; S., 39°,4.
26. — M., 39°,2; 39°.
27. — M., 38°,9.

LAPIN n° 14; poids, 2 120 grammes, Température avant l'inoculation, 39°,3.

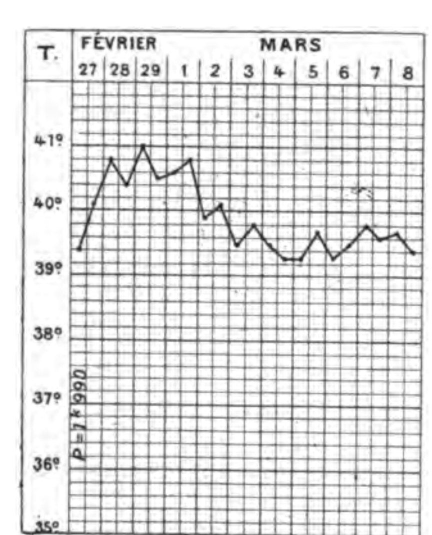
Inoculé le 23 février, à cinq heures du soir, dans le péritoine avec 2 cc. de bouillon de culture d'un *B. d'Eberth* provenant de la rate d'un typhique.

24. — M., 39°,6; S., 39°,5.
25. — M., 39°,3; S., 39°,5.
26. — M., 39°,3; S., 39°,4.
27. — M., 39°,1.

Bien que ces trois observations soient incomplètes on n'en constate pas moins en les parcourant ce fait intéressant que le péritoine des lapins résiste infiniment mieux que celui des cobayes à l'infection par le *B. coli* ou le *B. d'Eberth* et que ces deux microbes agissent alors de la même façon sur la température en ne la modifiant pas ou en l'abaissant de quelques dixièmes de degré seulement.

b. Inoculations dans le système circulatoire.

Ces inoculations ont toujours été pratiquées dans une des veines auriculaires avec des précautions d'asepsie et d'antisepsie extrêmement rigoureuses.



LAPIN n° 15; poids, 1990 gr. Température R. avant l'inoculation, 39°,4.

Inoculé le 27 février, à dix heures du matin, dans une veine auriculaire avec 2 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'un typhique (c'est celui qui ne fait pas fermenter la lactose).

Le soir, température R, 40°,1.

28. — M., 40°,8; S., 41°.
29. — M., 40°,7; S., 40°,5.
1er *mars*. — M., 40°,6; S., 40°,8. Ne mange pas. Le sang, pris aseptiquement dans une veine de l'oreille ensemencé dans du bouillon, est fertile et donne une culture qui ne fait pas fermenter la lactose.

2. — M., 39°,9 ; S., 40°,1. Un peu de parésie du train postérieur. Diarrhée. Urine renfermant de la bile, mais pas d'albumine.

3. — M., 39°,5 ; S., 39°,8.

4. — M., 39°,6 ; S., 39°,4.

5. — M., 39°,3 ; S., 39°,7.

6. — M., 39°,4 ; S., 39°,5.

7. — M., 39°,8 ; S., 39°,6.

8. — M., 39°,7 ; S., 39°,4.

Poids : 1 850 grammes. Après avoir été assez malade, ce lapin finit par se rétablir.

La courbe thermique de ce lapin a été reproduite, afin de rendre bien tangible l'augmentation de température qui se produit avec le *B. coli* aussi bien qu'avec le *bacille d'Eberth* lorsque la dose de culture inoculée dans le système circulatoire n'est pas supérieure à 2 cc. Une hyperthermie analogue a du reste été constatée aussi chez le lapin suivant, n° 16, inoculé avec un *B. coli* absolument normal.

Lapin n° 16; poids, 2290 grammes. Température R. avant l'inoculation, 39°,7.

Inoculé le 27 février, à dix heures du matin, dans une veine auriculaire, avec 2 cc. de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'une typhique (2e femme, n° 46. H. D. Ce *B. coli* fait très rapidement fermenter la lactose.)

Le soir, température R., 40°,6.

28. — M., 41° ; S., 41°,4. Diarrhée. Gaz intestinaux.

29. — M., 41°,1 ; S., 40°,8.

1er *mars*. — M., 40°,7 S., 40°,4. Ne mange pas. Le sang pris aseptiquement dans une veine de l'oreille, ensemencé dans du bouillon, est fertile et donne une culture qui, après vingt-quatre heures, a déjà fait fermenter la lactose.

2. — M., 40°,5 ; S., 40°,2. Très malade, parésie très prononcé du train postérieur, diarrhée considérable, ténesme et épreintes ; urine renfermant de la bile, mais pas d'albumine.

3. — M., 39°,6 ; S., 38°. L'animal peut à peine se tenir sur ses pattes.

4. — M., 35°,8. Mort à neuf heures et demie du matin. Poids : 1 775 grammes. En six jours, ce lapin a donc perdu 515 grammes !

Autopsie. — Un peu de congestion des différents viscères abdominaux. Reins paraissant imprégnés de bile ; pas de péritonite. Myocarde mou, feuille-morte ; poumons normaux. L'estomac est à demi plein d'un liquide presque incolore tenant en suspension quelques détritus. L'intestin grêle est rempli de bile mousseuse, et dans sa dernière por-

tion à 5 centimètres environ au-dessus de la valvule iléo-cœcale, on trouve une magnifique *plaque de Peyer*, large comme une pièce de 50 centimes très hypertrophiée et très congestionnée sans ulcération ; cœcum rempli de matière diarrhéique ; rectum distendu par des gaz. Le sang du cœur, pris à l'autopsie, ensemencé dans du bouillon de Lœffler, n'a pas été fertile.

Lapin n° 17, poids 2100 grammes. Température R. avant l'inoculation, 39°,4.

Inoculé le 4 mars, à dix heures du matin, dans une veine auriculaire avec 2 cc. de bouillon de culture d'un *B. d'Eberth* provenant de la rate d'un typhique.

Le soir, température R., 40°,7.

5. — M., 41° ; S., 40°,4.

6. — M., 39°,9 ; S., 40°,5.

7. — M., 40° ; S., 40°,5.

8. — M., 40°,4 ; S., 40°,7.

9. — M., 40°,4 ; S., 40°,5.

10. — M., 41° ; S., 40°,8.

11. — M., 40°,7 ; S., 40°,4.

12. — M., 40°,5 ; S., 40°,2.

13. — M., 40°,4.

14. — Trouvé crevé le 14 au matin. Poids : 1120 grammes. Il a en dix jours diminué de 980 grammes !

Autopsie. — Foie altéré par les processus de putréfaction ; rate pas très grosse, noirâtre et très friable ; reins congestionnés à l'union surtout de la substance médullaire et de la corticale ; un peu de péritonite viscérale avec fausses membranes puriformes agglutinant les masses intestinales ; un peu de périhépatite. Estomac à parois molles, se déchirant facilement. Intestin grêle congestionné ; cinq à six *plaques de Peyer* très hypertrophiées et congestionnées ; cœcum rempli de matières diarrhéiques.

Il nous paraît impossible de trouver réalisées plus complétement les concordances symptomatologiques, thermiques et anatomo-pathologiques. Notre lapin n° 15 s'est, il est vrai, rétabli après avoir été très malade, mais il faut noter qu'il a reçu une culture relativement ancienne, ayant très probablement perdu quelque peu de sa virulence, tandis que les lapins 16 et 17 qui ont été inoculés avec des cultures récentes se sont comportés exactement de même façon.

Nous pouvons en tous cas conclure qu'injectés dans le torrent circulatoire à la dose de 2 cc. (1 cc. par kilo de poids

vif environ) chez les lapins, les bouillons de culture du *B. coli* provoquent *aussi bien* que ceux du *bacille d'Eberth* une élévation notable de la température, qui se maintient jusqu'au moment de la mort, laquelle est précédée d'une courte phase d'hypothermie. Les allégations contraires de quelques auteurs vont être très facilement expliquées par les expériences suivantes :

LAPIN n° 19; poids, 2 750 grammes. Température R. avant l'inoculation, 38°,7.

Inoculé le 6 mars, à dix heures du matin, dans une veine auriculaire, avec 3 cc. et demi de bouillon de culture d'un *B. coli* provenant des selles d'un typhique (celui qui ne fait pas fermenter la lactose).

Le soir, température R., 37°,4.

7 *mars*. — M., 36°,4 ; S., 37°,4.

L'animal paraît très malade, il est oppressé et reste inerte.

8 *mars*. — Trouvé crevé ce matin. Poids : 2 550 grammes.

Autopsie. — Rate, foie et intestin grêle congestionnés. Matières diarrhéiques dans l'intestin.

LAPIN n° 20, poids 2 845 grammes. Température R, avant l'inoculation, 39°,5.

Inoculé le 8 mars, à dix heures du matin, dans une veine auriculaire, avec 3 cc. et demi de bouillon de culture d'un *B. d'Eberth* provenant de la rate d'un typhique.

Le soir, température R., 37°,5.

9 *mars*. — M., 37°,5 ; S., 38°,6.

10. — M., 38°,9 ; S., 38°,7.

Ce lapin a résisté, mais a fait une longue maladie, laquelle a été suivie pendant plus d'un mois et a fourni une courbe thermique extrêmement intéressante, dont il sera question plus tard. En neuf jours, il a perdu 710 grammes !

Nous ne voulons pour l'instant relever dans cette dernière série d'expériences que cette première constatation qu'il faut tenir grand compte dans l'appréciation des résultats des différences individuelles : ainsi le lapin n° 17 qui n'a reçu dans le sang que 2 cc. de bouillon de culture de bacille d'Eberth succombe, alors que le lapin n° 20 qui a été inoculé 4 jours seulement après avec 3 cc. et demi du même bouillon résiste. Nous devons d'autre part enregistrer ce fait important qu'en augmentant la dose du produit inoculé on détermine chez le

lapin *aussi bien avec le B. d'Eberth qu'avec le B. coli* de l'*abaissement de la température*, et cela immédiatement après l'inoculation.

Peut-être faut-il voir dans ces différences d'action en rapport avec les doses l'explication des divergences de quelques auteurs?

Les mêmes cultures soit de *B. coli*, soit de *bacille d'Eberth*, nous ont en effet donné maintes fois tantôt de l'augmentation et tantôt de la diminution de la température, suivant que les doses étaient plus ou moins fortes.

Il nous a été enfin possible de déterminer chez deux lapins des maladies à longue échéance caractérisées par une fièvre continue, dont la courbe a été sensiblement la même dans les deux séries d'expériences, en inoculant dans leur système circulatoire des cultures de *bacille d'Eberth* et de *B. coli*. Il s'agit dans le premier cas du lapin n° 20 dont il a déjà été question, et dans le second cas d'un lapin (n° 18) qui reçut dans une veine auriculaire 2 cc. de bouillon de culture du sang puisé pendant la vie chez le lapin n° 15, lequel avait lui-même été inoculé avec du *B. coli* ne faisant pas au début fermenter la lactose ; il est intéressant de noter que la culture de *B. coli* provenant de ce sang avait elle-même perdu la propriété fermentative [1].

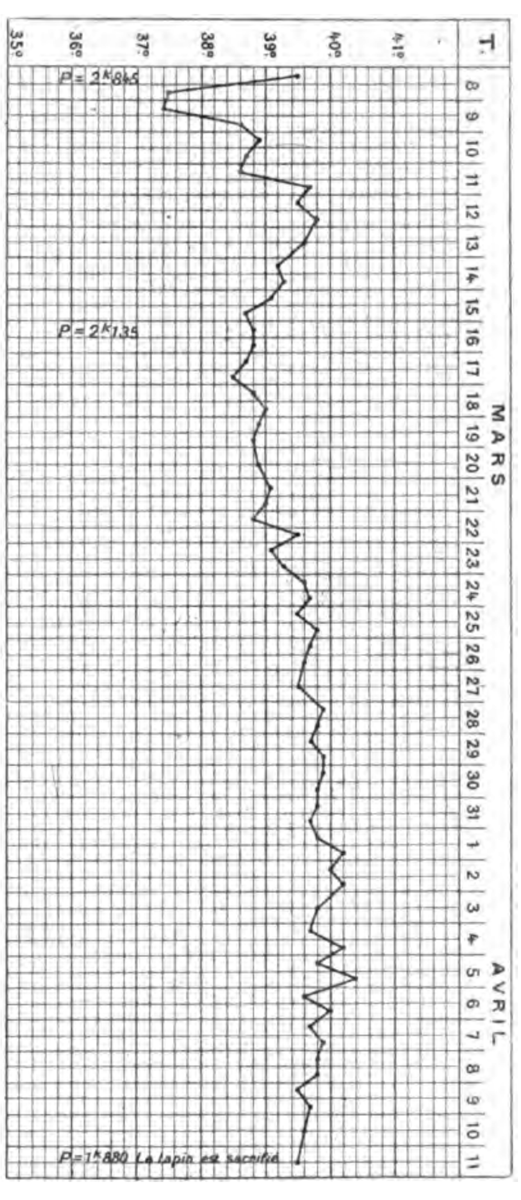
Nous publions très brièvement les deux observations aux-

1. Certains pourraient arguer de ce fait pour nous dire que c'était à un *B. d'Eberth* et non à un *B. coli* que nous avions affaire ici (il provenait des selles d'un typhique) et qu'il n'est dès lors pas étonnant que les effets pathogènes chez les animaux se soient montrés à peu près identiques.

A cela nous répondrons que tous les caractères d'ordre morphologique (aspect microscopique, cultures, et notamment cultures sur pomme de terre, etc.) et expérimental (action phlogogène prédominante sur le péritoine) étaient manifestement ceux du *B. coli*, et que, d'autre part, la propriété biochimique négative de ne point faire fermenter la lactose ne s'est manifestée que chez les premières générations de notre bacille examinées à ce point de vue tout spécial, qu'elle s'est considérablement atténuée, puis définitivement perdue dans les cultures successives faites sur les milieux artificiels, et que, si l'on veut considérer cet organisme comme un *B. d'Eberth*, il faut alors admettre que c'est un *B. d'Eberth* qui acquiert très rapidement la propriété de faire fermenter la lactose. V. Rodet et Roux, *Soc. de Biologie*, 7 mai 1892.

Pour nous qui l'avons étudié pendant plusieurs mois, c'est bien un *B. coli* typique que nous avons en quelque sorte surpris en instance d'*éberthisation biologique* et chez lequel les modifications acquises n'étaient pas assez profondes pour qu'il n'ait pu réacquérir très vite ses caractères physiologiques de saprophyte ordinaire.

quelles nous venons de faire allusion, avec les courbes thermiques de nos deux animaux au sujet desquelles nous nous contenterons d'ajouter quelques très simples commentaires.

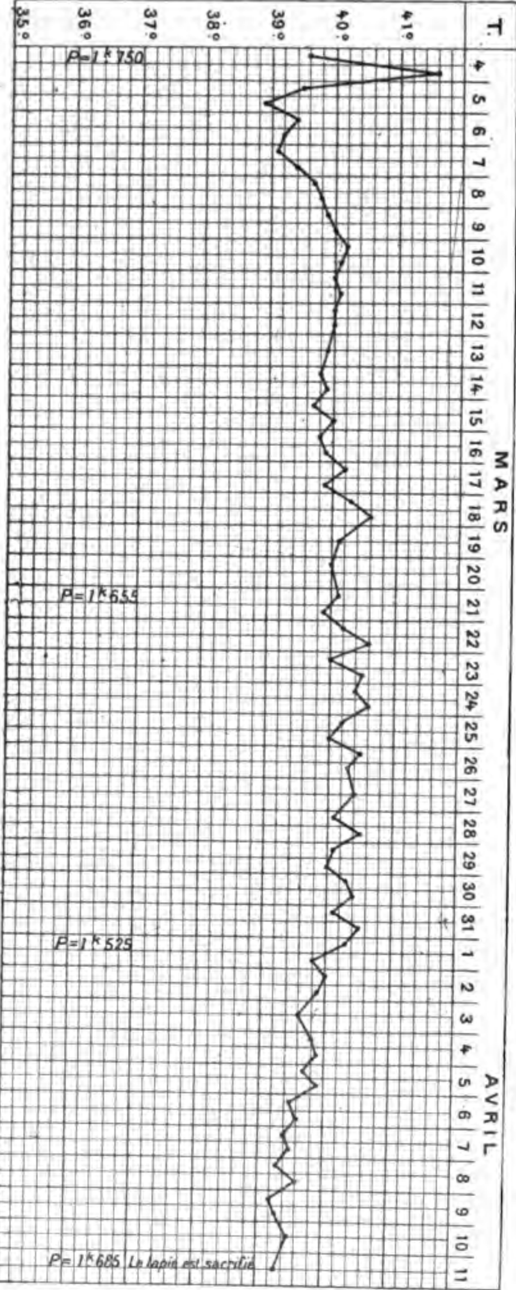


Lapin n° 20, poids 2 845 grammes. Température R. avant l'inoculation, 39°,5.

Inoculé le 8 mars, à dix heures du matin, dans une veine auriculaire, avec 3 cc. et demi de bouillon de culture d'un *B. d'Eberth* provenant de la rate d'un typhique.

On constate le 16 mars un amaigrissement considérable : le poids n'est plus que de 2 135 gr. Très peu d'appétit.

Du 22 mars au 6 avril, les oscillations thermiques, très faibles, au reste, se maintiennent quelque peu au-dessus de la normale, et le lapin est manifestement malade; à partir du 7 avril, il paraît entrer dans une période d'amélioration et il est sacrifié le 11. A l'autopsie, on constate des reins de volume normal, mais un peu blancs, une rate un peu noirâtre, mais de taille nor-



male et un foie un peu gras. Les plaques de Peyer sont normales.

Le cœur est assez volumineux et présente à la pointe du ventricule droit une petite dilatation anévrysmale au niveau de laquelle la paroi myocardique est singulièrement amincie.

LAPIN n° 18 ; poids 1750 grammes. Température R. avant l'inoculation, 39°,6.

Inoculé le 4 mars à dix heures du matin, dans une veine auriculaire avec 2 cc. de bouillon de culture du sang du lapin n° 15 pris sur le vivant et renfermant du *B. coli* (provenant de selles typhiques et ne faisant pas fermenter au début la lactose).

Après une ascension brusque succédant immédiatement à l'inoculation la température redevient normale pendant trois jours, puis atteint progressivement la ligne de 40° au-dessus de laquelle elle se maintiendra pen-

dant une période de quinze jours pour redescendre ensuite à la normale.

Pendant ce temps, le lapin a été manifestement malade; il a perdu l'appétit, a eu de la diarrhée et a maigri (moins cependant que le précédent). Il a été sacrifié le 11 avril, au moment où il commençait à reprendre du poids et à revenir à la santé.

A l'autopsie, on constate des reins blancs, contractés, un foie gras et une rate un peu plus grosse que d'ordinaire; les plaques de Peyer présentent des signes de congestion ancienne sans tuméfaction, ni ulcération, mais les plus supérieures d'entre elles paraissent être le siège d'un processus de cicatrisation et ont un aspect blanchâtre inaccoutumé.

Si nous comparons l'un à l'autre les deux tracés précédents nous observons tout d'abord que, dans les deux cas, à une période de réaction immédiate se traduisant d'une façon quelque peu différente en raison de l'inégalité des doses (hyperthermie directe chez le n° 18 avec 2 cc. de *B. coli.* — hypothermie immédiate suivie d'ascension thermique chez le n° 20 avec 3 cc. et demi de *bacille d'Eberth*), a succédé une phase durant laquelle la température s'est plus ou moins régulièrement élevée pour atteindre un fastigium (au 5e jour chez le n° 20, au 7e jour chez le n° 18) auquel a fait suite une ligne de descente qui a presque ramené à la normale la courbe thermique; puis brusquement dans les deux cas et chez tous deux très exactement au 15e jour, on voit la courbe se relever de près d'un degré, et à partir de ce moment se maintenir avec quelques oscillations journalières dans les environs ou au-dessus de la ligne de 40° et cela pendant une autre période de 15 jours, après quoi, dans les deux cas, la température tend progressivement à revenir à la normale.

Ces deux tracés ont de bien grandes analogies et même les quelques différences que l'on peut relever entre eux sont en faveur de la thèse que nous soutenons.

C'est chez le lapin inoculé avec le bacille d'Eberth que l'on constate de l'hypothermie initiale; ce qui est dû, ainsi que nous l'avons montré plus haut, à la dose injectée, et c'est d'autre part chez lui que l'on enregistre la moyenne thermique la moins élevée, ce qui tout d'abord détruit cette allégation que le *B. coli* élève moins la température que le bacille d'Eberth

et confirme ensuite ce fait maintes fois constaté par nous que la virulence du *B. coli* est très souvent supérieure à celle du bacille d'Eberth.

Les différences entre ces deux microorganismes sont, en expérimentation comme en morphologie, des différences en plus ou en moins; aucune d'entre elles ne peut être regardée comme *spécifique*.

Nous n'avons jamais soutenu autre chose et jamais il ne nous est venu à l'esprit de nier les différences existant entre ces deux bacilles, lesquelles sautent aux yeux; nous affirmons seulement et nous maintenons qu'elles sont de nature à séparer des variétés et non des espèces véritables.

En résumé, abstraction faite du degré de l'activité, qui nous a paru en moyenne plus élevé pour le *B. coli* que pour le *bacille d'Eberth*, ces deux microbes se sont montrés à nous identiques dans leurs effets pathogènes sur les animaux, soit que nous considérions les lésions anatomiques, soit que nous portions notre attention sur les troubles fonctionnels, particulièrement les variations thermiques, et sur l'évolution de la maladie expérimentale. Il y a dans ces effets une certaine diversité, dont le déterminisme est à chercher dans le degré de virulence, dans certaines modalités du pouvoir pathogène, dans la combinaison en proportions variables des effets toxiques aux effets infectieux proprement dits, surtout dans la quantité de culture introduite, un peu dans la sensibilité individuelle des animaux[1]. Mais cette diversité est la même pour l'un et pour l'autre microbe; et si l'on considère l'ensemble des effets, l'analogie entre l'un et l'autre est frappante[2].

1. Nous ne sommes nullement étonnés des résultats obtenus par les autres expérimentateurs, notamment Gilbert et Girode, Charrin et Roger, Lesage et Macaigne. Nous sommes les premiers à admettre une certaine diversité dans les effets du *B. coli;* et, comme le soutiennent ces auteurs, des modalités variées dans le pouvoir pathogène. Mais ces propriétés du *B. coli* n'établissent pas une distinction entre lui et le *B. d'Eberth*.

2. Chez l'homme, ce n'est pas seulement le *B. coli* qui s'est montré cause pathogène dans des affections diverses. Les observations de Vaillard, de Karlinski, de Kelsch, prouvent qu'on peut trouver, dans des affections bien différentes de la fièvre typhoïde, comme agent pathogène, un microbe qui, pour nous, n'est pas autre chose que le *B. coli* modifié, mais répondant à la définition du *B. d'Eberth.*

Les lésions que l'on détermine avec le *bacille d'Eberth*, et qui ne sont pas sans ressemblance avec celles de la dothiémentérie, on les produit identiques avec le *B. coli*. Les troubles fonctionnels que détermine le *bacille d'Eberth*, le *B. coli* les produit semblables, avec les mêmes modalités. La forme comparée au *choléra* n'est pas spéciale au *B. coli;* le *type fébrile* n'est pas particulier au bacille d'Éberth, mais appartient tout aussi bien à l'infection par le *B. coli*. Avec l'un et l'autre, ce sont les mêmes effets foudroyants, conduisant rapidement à la mort dans le collapsus, avec certaines combinaisons de dose et de virulence; dans d'autres conditions, ce sont, *aussi bien avec le* B. coli *qu'avec l'autre*, des maladies fébriles plus ou moins graves, plus ou moins durables, dont l'une des formes, à type prolongé et continu, n'est pas sans analogie avec la fièvre typhoïde humaine.

Cet ensemble des modalités, tant cliniques qu'anatomiques, de l'infection par le *B. coli* et le *bacille d'Eberth* n'est vraiment pas banal, et nous nous croyons formellement autorisés à y trouver un rapprochement étroit entre ces microbes. Nous n'allons pas jusqu'à dire que cette considération peut être donnée isolément comme une preuve suffisante de l'unité spécifique de ces bacilles; mais, puisque nos contradicteurs pensent trouver ici une des raisons de leur opposition, il nous suffit d'avoir montré qu'au point de vue de l'infection expérimentale, les deux microbes ne peuvent pas être sérieusement distingués, que leurs propriétés pathogènes les rapprochent au contraire étroitement, et que, pour une thèse qui prétend s'appuyer sur la concordance d'un grand nombre de faits, celui-ci, loin de lui être contradictoire, lui est au contraire très favorable.

II

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA VIRULENCE DU BACTERIUM COLI COMMUNE

Par MM. LESAGE et MACAIGNE

I. — BACTERIUM COLI NORMAL

Escherich [1] expérimentant l'action de ce micro-organisme, dont il donna le premier la description, conclut qu'il est pathogène pour les animaux : en effet une injection intra-veineuse, ou sous-cutanée chez le cobaye et le lapin tue ces animaux entre six heures et quarante-huit heures, en produisant une septicémie aiguë. La souris s'est montrée réfractaire.

Les recherches que nous avons faites pour étudier la virulence du Bacterium coli ne confirment pas les conclusions de l'auteur allemand. La cause de cette différence nous paraît tenir dans la dose employée dans ces expériences. Escherich en effet inoculait à ses animaux à peu près gros comme un pois de culture sèche (eine erbsengrosse Menge) délayée dans du bouillon stérilisé. Cette dose, excessive à notre avis, ne nous semble pas donner la valeur exacte de la virulence du Bacterium coli. Bon nombre de microbes inoffensifs sont pathogènes inoculés en quantité semblable.

Nous avons adopté comme dose habituelle un centimètre cube environ de culture en bouillon ordinaire légèrement al-

1. Nous avons cru pouvoir nous abstenir de répéter les indications bibliographiques déjà parues dans les mémoires de MM. Malvoz, Wurtz et Herman, dans les derniers numéros des *Archives de médecine expérimentale*.

calinisé avant l'ensemencement, et mis ensuite à l'étuve à 37° pendant quelques jours

Au moment de l'inoculation, nous agitons le bouillon. Cette dose est celle que tout le monde emploie dans la majorité des cas ; de plus, elle représente la quantité d'une culture en bouillon de Bacterium coli virulent suffisante pour produire chez les animaux des résultats positifs et constants. Or en prenant le Bacterium coli des selles d'un enfant nourri au sein, bien portant, ne présentant pas la moindre trace de diarrhée, et en injectant soit sous la peau, soit dans le système veineux du lapin, soit sous la peau soit dans le péritoine du cobaye, soit sous la peau de la souris, 1 à 1,5 centimètres cube de culture en bouillon, nous avons presque toujours vu ces animaux résister. Sur quatorze cas de Bacterium coli normaux éprouvés, trois fois seulement les animaux ont succombé, en trois à cinq jours. Donc nous pouvons conclure que le Bacterium coli normal, aux doses sus-indiquées, n'est pas pathogène pour les animaux, n'est pas virulent.

Pour appuyer cette conclusion, nous avons fait des expériences comparatives avec ces deux variétés de doses : 1° un centimètre cube de bouillon, 2° gros comme un pois de culture sèche. Les résultats obtenus sont totalement différents. A dose massive, le Bacterium coli normal est pathogène ; à dose bactériologique, le Bacterium coli normal ne fait absolument rien. D'ailleurs Escherich signalait lui-même que l'inoculation de petites quantités déterminait chez le cobaye de la suppuration ou rien du tout.

Welch, dans une note récemment parue (*Médecine moderne*, 28 janvier 1892), dit qu'un centimètre cube et même moins de bouillon de culture du Bacterium coli injecté dans les veines de l'oreille d'un lapin amène la mort de l'animal en six semaines. Mais Welch n'indique pas l'origine du Bacterium coli qu'il a employé. Il est probable que son Bacterium coli était virulent ; nous avons eu aussi des cas analogues à celui de Welch, mais avec du Bacterium coli virulent, comme nous le verrons plus loin.

II. — INFLUENCE DE LA DIARRHÉE SUR LA VIRULENCE DU BACTERIUM COLI

Dès qu'il existe de la diarrhée, le Bacterium coli acquiert de la virulence, et, inoculé aux doses normales indiquées plus haut, il devient pathogène au lapin (un centimètre cube sous la peau et dans le système veineux) ; au cobaye (un centimètre cube sous la peau) ; à la souris (cinq à dix gouttes sous la peau). On obtient ainsi une infection à marche rapide due au Bacterium coli et suivie de mort en vingt-quatre à quarante-huit heures, infection bien décrite par Escherich.

Comme nous n'obtenons rien avec le Bacterium coli normal d'intestin non diarrhéique, et que nous déterminons une septicémie avec le Bacterium coli de la diarrhée, nous concluons que le Bacterium coli de la diarrhée a acquis de la virulence. Aussi, quand on étudie le Bacterium coli normal, il faut s'enquérir de l'état de l'intestin.

Nous avons examiné quarante-neuf cas de diarrhées d'enfants : trente-six cas ont été positifs ; treize n'ont donné aucun résultat. Il y a donc des cas de diarrhée où le Bacterium coli normal ne prend pas de virulence. Pour expliquer les résultats négatifs, nous croyons qu'il faut tenir compte de l'influence de la chaleur estivale, car ces cas négatifs ont été surtout observés en hiver. Un fait qui tend à démontrer l'influence de la chaleur de l'été sur la prise de virulence du Bacterium coli, c'est que sur les trois cas précités où le Bacterium coli normal a tué les animaux en trois à cinq jours, il y avait un cas en mai et deux en août, alors que les treize cas négatifs se décomposent ainsi : huit en hiver, cinq en été.

Quelle est l'influence de la variété de diarrhée ? Quelle est est l'influence du purgatif ? Ce seraient des faits à étudier : dans un cas de diarrhée provoquée par le tartre stibié, le Bacterium coli était virulent.

Enfin les treize cas négatifs que nous venons de signaler viennent à l'appui de l'opinion que le Bacterium coli normal ne fait rien aux animaux.

III. — DE L'ENVAHISSEMENT CADAVÉRIQUE

1° Le Bacterium coli franchit-il la barrière intestinale chez tous les cadavres?

Dans un travail très consciencieux paru récemment dans les *Archives de Médecine expérimentale*, notre ami M. Wurtz a examiné avec M. Herman trente-deux cadavres, sur lesquels ils ont constaté seize fois la présence du Bacterium coli dans les organes.

De notre côté, pendant les mois de novembre, décembre et janvier, nous avons fait les mêmes recherches sur une série de cadavres, ensemençant sur les milieux de culture usuels quelques-uns des organes suivants : sang du cœur, pulpe de la rate, pulpe du foie à distance de la vésicule, bile, rein, poumon. Dans dix cas les milieux de culture sont restés stériles. Les malades étaient morts de tuberculose pulmonaire, affections cardiaques, cancer utérin, mal de Bright. M. Ménétrier, qui faisait à la même époque des recherches analogues, nous a signalé aussi plusieurs cas négatifs. Or dans tous ces cas l'intestin paraissait normal et il n'existait pas de diarrhée. Donc le Bacterium coli normal d'un sujet ne présentant ni ulcération intestinale ni diarrhée ne fait pas l'envahissement cadavérique pendant l'hiver.

L'été doit favoriser cet envahissement, ainsi qu'il paraît résulter des recherches de MM. Wurtz et Herman. Cependant ces auteurs ne mentionnent pas l'état de l'intestin au point de vue de la diarrhée et des ulcérations.

Ces conditions ont été aussi passées sous silence dans le remarquable mémoire de Létienne, paru dans les mêmes *Archives* (1er novembre 1891).

2° De l'envahissement dans les cas de diarrhée.

Lorsqu'il existe de la diarrhée simple ou une plaie intestinale, il est fréquent de constater l'envahissement cadavérique, Le Bacterium coli trouvé dans les différents organes présente des caractères pathogènes semblables à ceux du Bacterium coli d'un intestin atteint de diarrhée. Mais cette virulence n'est pas un fait constant. Welch, sur deux cents autopsies, a trouvé

trente-trois fois le Bacterium coli dans un ou plusieurs organes. Mais dans tous ces cas il y avait une lésion de la muqueuse intestinale, hémorragie, ulcération, perforation, inflammation catarrhale ou diphtérique, étranglement, cancer, traumatisme ou suture intestinale.

De nos recherches il semble donc résulter que l'existence de la diarrhée d'une part donne de la virulence au Bacterium coli, d'autre part lui donne des propriétés d'envahissement cadavérique, l'hiver aussi bien que l'été.

3° De l'envahissement cadavérique dans les cas de diarrhée infectieuse.

Dans les autopsies de sujets mort de choléra infantile, de choléra nostras, toujours on rencontre le Bacterium coli disséminé dans l'organisme. Le microbe isolé des organes a la même virulence que celui de l'intestin. Dans deux cas d'entérite dysentériforme, MM. Marfan et Lion[1] ont constaté l'envahissement cadavérique par le Bacterium coli, qu'ils supposent, à bon droit, avoir causé la maladie. Tandis que dans les cas de diarrhée simple, le Bacterium coli prend dans beaucoup de cas de la virulence, mais non dans tous, et qu'il envahit l'organisme dans quelques cas ; au contraire dans les diarrhées infectieuses, quel que soit le type clinique, la virulence acquise et l'envahissement cadavérique sont des faits constants, et des caractères stables.

A ce sujet il était intéressant d'étudier ce qui se passe dans la fièvre typhoïde. Dans plusieurs autopsies de cette maladie nous avons eu occasion de constater l'envahissement par le Bacterium coli, et nous avons vérifié sa virulence. Dans un cas nous avons noté d'une part la présence du bacille typhique dans la rate : il ne réduisait pas la lactose ; et d'autre part la présence du Bacterium coli dans le poumon et l'intestin, ce microbe décomposant vivement la lactose : le Bacterium coli du poumon et de l'intestin était virulent. Donc chez les typhiques, à la faveur de la diarrhée, le Bacterium coli devient virulent et envahit l'organisme. Cet envahissement avait déjà été signalé par M. Chantemesse.

1. Marfan et Lion, *Soc. de biologie*, 24 octobre 1891.

4° Influence des maladies pulmonaires sur l'envahissement cadavérique.

Dans plusieurs cas de pneumonie et de bronchopneumonie, surtout dans cette dernière épidémie de grippe, nous avons constaté, en même temps que les microbes pathogènes agents des lésions (pneumocoque-streptocoque), la présence du Bacterium coli dans le poumon. Donc dans les maladies infectieuses à complications pulmonaires, les microbes normaux de la bouche (pneumocoque, streptocoque, Bacterium coli) tendent à descendre dans les voies respiratoires et à envahir le poumon. Cet envahissement par le Bacterium coli reste localisé au poumon. Dans trois cas observés l'envahissement par le Bacterium coli ne s'était pas généralisé.

Ce fait de l'envahissement pulmonaire simple dans les lésions aiguës du poumon a d'ailleurs été déjà constaté dans les cas de lésions chroniques, dans les cavernes par exemple, ainsi que notre maître M. le professeur Cornil l'a signalé. Welch mentionne la présence du Bacterium coli dans un cas de poumon œdématié et enflammé.

Dans ces affections pulmonaires aiguës ou chroniques, on peut se demander si cet envahissement local ne se fait pas même durant la vie, en même temps que l'invasion par le pneumocoque ou le streptocoque: notre ami M. Ménétrier nous a dit avoir observé de ces faits.

5° Quand commence l'envahissement cadavérique? Est-ce après la mort ou pendant la période agonique? Il semble qu'il peut commencer dans la dernière heure des agonies lentes. En effet Létienne, sur quarante-deux biles soumises à l'examen bactériologique, a trouvé onze fois le Bacterium coli : dans trois cas, quarante-cinq minutes après la mort; dans deux cas : trois heures après la mort; dans trois cas, de dix à quatorze heures; dans les autres : de vingt à vingt-quatre heures après la mort. Or on sait que la bile normale ne contient pas de Bacterium coli : ainsi sur huit cadavres M. Gilbert a trouvé deux fois seulement la bile infectée. Il s'ensuit que d'après les recherches de Létienne la bile paraît être un point de départ de l'envahissement cadavérique.

6° L'un de nous, dans des recherches qu'il poursuit sur

l'état bactériologique du contenu de l'estomac, a trouvé que le Bacterium coli existe dans presque tous les estomacs. Dans ce milieu, quelle que soit la variété du chimisme stomacal, il tend à prendre la forme de saprophyte et il est sans action sur les animaux.

IV. — DU BACTERIUM COLI PATHOLOGIQUE

Dans la première édition de leur *Traité des Bactéries* (1885), MM. Cornil et Babes signalent l'action pathogène des bacilles de l'intestin dans la production des péritonites par perforation. C'est en 1889 que le Bacterium coli prend une place définitive dans la pathologie humaine, grâce au mémoire de Laruelle. Bientôt paraissent en peu de temps une série d'observations et de recherches qui donnent à ce micro-organisme une importance en pathologie qu'on ne soupçonnait pas jusqu'alors. (Rodet et Roux de Lyon, Tavel, Gilbert et Girode, Veillon et Jayle, Charrin et Roger, Fraenkel, Malvoz, Dupré, Lion et Marfan, Chantemesse, Widal et Legry, Adenot, Achard et Renault (*Soc. de biologie*, 12 déc. 91), Krogius (*Archiv. de méd. expérimentale*).

Tous ces auteurs concluent à l'action pathogène du Bacterium coli dans les maladies qu'ils ont observées (choléra nostras, péritonites, angiocholites, etc.), parce qu'il était le seul micro-organisme trouvé et qu'il tuait les animaux. Il y a lieu de s'étonner de voir émettre cette idée que le Bacterium coli est pathogène parce qu'il tue les animaux, alors qu'Escherich dit que le Bacterium coli normal tue les animaux. Mais il nous semble maintenant bien démontré qu'en réalité le Bacterium coli normal ne fait rien aux animaux. Les conclusions des auteurs précédents relatives à l'action pathogène du Bacterium coli nous paraissent donc parfaitement légitimes.

Donc nous avons un point de départ : le Bacterium coli normal n'est pas pathogène pour les animaux. Et nous pensons à sa pathogénéité à sa prise de virulence dans les manifestations pathologiques où on le rencontre, lorsqu'il réalise les conditions suivantes :

1° Si son inoculation tue les animaux ;

2° Si dans une suppuration, outre ce caractère, il est le seul micro-organisme trouvé ;

3° Si dans l'intestin il tend à être seul ;

4° Lorsque dans l'envahissement cadavérique des cas infectieux le Bacterium coli est seul dans les organes, et qu'il présente les mêmes caractères de virulence que dans l'organe atteint durant la vie.

Le Bacterium coli pathologique présente plusieurs degrés de virulence. Dans une série de faits elle s'est montrée extrêmement active :

1° Trois cas de choléra nostras étudiés par MM. Gilbert et Girode (*Soc. méd. des hôpitaux*, 6 février 1891) ;

Un cas de choléra nostras publié par MM. Chantemesse, Widal et Legry (*Bulletin médical*, décembre 1891) ;

2° Un cas de septicémie à Bacterium coli chez une femme enceinte donnant lieu à une pseudo-fièvre puerpérale, signalé par les mêmes auteurs.

Dans ces diverses observations, les auteurs ont trouvé dans l'intestin (choléra nostras) le bacille d'Escherich en culture presque pure, et son inoculation aux animaux avait une virulence extrême, produisant en quelques heures, en vingt-quatre heures, aux doses habituelles, une septicémie à Bacterium coli. MM. Gilbert et Girode ont même reproduit chez le cobaye le choléra nostras expérimental par l'ingestion de cultures en bouillon. D'autre part, chez le cadavre, ils ont noté l'envahissement des organes en dehors des régions malades. Enfin dans un cas, une ponction faite dans le poumon hépatisé, pendant la vie, a fourni des cultures pures de Bacterium coli (Gilbert et Girode).

Dans vingt-deux cas de diarrhée infectieuse que nous avons étudiés depuis 1886, le Bacterium coli toujours a été virulent, pris dans l'intestin; toujours il a présenté l'envahissement cadavérique. D'autre part, le microbe qui envahit les organes a la même virulence que celui puisé dans l'intestin. Dans tous ces cas, l'inoculation aux animaux les tue rapidement par une septicémie aiguë à Bacterium coli. Donc le Bacterium coli des diarrhées infectieuses est un type de Bacterium coli virulent.

L'envahissement de l'organisme peut-il se produire durant la vie par le fait de l'infection? Déjà MM. Gilbert et Girode l'ont trouvé dans le poumon deux jours avant la mort, et le poumon était hépatisé. Or chez les enfants, en dehors de l'intestin on ne trouve aucune lésion, sauf des lésions anémiques (foie, rate, reins). Cette absence de lésions nous semble indiquer qu'il n'y a pas d'envahissement pendant la vie dans la majorité des cas. Cependant nous avons observé des lésions pulmonaires qui semblent relever d'envahissement pendant la vie. Dans cinq cas, M. Sevestre et l'un de nous (*Soc. méd. des hôpitaux*, 22 janvier 1892) ont trouvé des lésions pulmonaires pendant la vie, et à l'autopsie ils ont constaté, outre une rate grosse, un cas de congestion pulmonaire, trois de bronchopneumonie lobulaire, un cas avec nodule suppuré. Dans tous le Bacterium coli était seul dans la lésion pulmonaire et il était virulent. Dans le cas où il y avait un foyer de suppuration, le Bacterium coli avait acquis des qualités pyogènes, ce qui représente une virulence différente, ainsi que nous le verrons bientôt.

Ce fait de complication pulmonaire où nous n'avons trouvé que du Bacterium coli nous semble indiquer qu'il peut y avoir pendant la vie de l'envahissement pulmonaire. Nous ne voulons pas dire que toutes les complications pulmonaires au cours des entérites infectieuses soient toujours dues au Bacterium coli, car on trouve la plupart du temps des pneumonies et bronchopneumonies à pneumocoques et à streptocoques; mais il est des cas où on ne trouve que le Bacterium coli.

La septicémie déterminée par inoculation se transmet d'animal en animal en inoculant au suivant le sang du cœur du précédent : on obtient ainsi des séries d'animaux mourant tous presque dans le même laps de temps.

Le Bacterium coli virulent garde très longtemps sa virulence, pendant plusieurs mois : ainsi un tube de bouillon virulent expérimenté au mois de juillet avait encore sa grande virulence au mois de septembre et octobre.

Mais à la longue, exposé à l'air, le Bacterium Coli virulent s'atténue, et alors inoculé dans le péritoine d'un cobaye il

donne non plus une septicémie foudroyante mais une péritonite, mortelle néanmoins : il est devenu pyogène.

Inoculé à très faible dose, ou très ancien, sous la peau, il donne des abcès qui peuvent guérir. Dans d'autres cas l'animal maigrit, se cachectise et meurt avec une rate atrophiée, comme Welch l'a signalé : dans son expérience il avait probablement affaire à un Bacterium coli atténué.

— La virulence du Bacterium coli, avons-nous dit, est variable. En effet, on rencontre des faits où le Bacterium coli employé aux mêmes doses tue seulement en quatre ou cinq jours : tel est le Bacterium coli que nous avons expérimenté dans deux cas d'ictère grave : c'était le seul micro-organisme trouvé dans le foie.

— Une troisième forme de virulence nous paraît appartenir au Bacterium coli puisé dans les suppurations; et même, en dehors des cas précédents de MM. Gilbert et Girode, Chantemesse, Widal et Legry, Lion et Marfan, cette variété embrasse toutes les observations de Bacterium coli pathologique connues jusqu'aujourd'hui. Ainsi on l'a mentionné dans des angiocholites, dans les péritonites par perforation, abcès du foie, abcès du rein, méningites (cas douteux : Neumann et Schaffer, Adenot, Netter; cas certains : Sevestre et Gaston (*Soc. méd. des hôpitaux*, décembre 1891); pleurésies (Widal); bronchopneumonies, appendicites (Adenot), etc.

Dans la plupart de ces cas le Bacterium coli trouvé avait pour caractères : 1° d'être seul dans le pus; 2° de provoquer des abcès chez les animaux inoculés sous la peau, abcès plus ou moins graves.

Poussant l'expérimentation plus loin, MM. Charrin et Roger ont reproduit des angiocholites suppurées ; MM. Achard et Renault, et en même temps M. Krogius, ont reproduit des suppurations du rein.

Nos expériences ont porté sur un cas de cholécystite suppurée et angiocholite suppurée chez une malade atteinte de cancer de la tête du pancréas (présenté à la Société anatomique) ; sur un cas de péritonite consécutive à une septicémie à Bacterium coli (observation de M. Ménétrier), et sur le cas de nodule suppuré du poumon dans une entérite infectieuse.

Dans ces trois observations le Bacterium Coli était seul et il était virulent. Inoculé aux animaux il provoque des abcès qui les tuent en cinq, six, sept jours et davantage, mais toujours en produisant des abcès. Ce caractère pyogène se conserve même après le passage du micro-organisme par le système veineux du lapin. Repris à ce lapin mort en moins de quarante-huit heures et inoculé de nouveau sous la peau du cobaye, il n'est pas redevenu septique : il est resté pyogène, c'est-à-dire déterminant un phlegmon qui tue le cobaye en six à sept jours, avec ou sans suppuration péritonéale.

— On peut obtenir ce Bacterium coli pyogène en laissant s'atténuer le Bacterium coli septique.

— La virulence de ce Bacterium coli pyogène peut aussi se maintenir très longtemps, car dans l'un de nos cas elle s'est maintenue pendant sept mois. Mais elle est aussi très variable, ainsi qu'en témoignent les expériences de MM. Charrin et Roger.

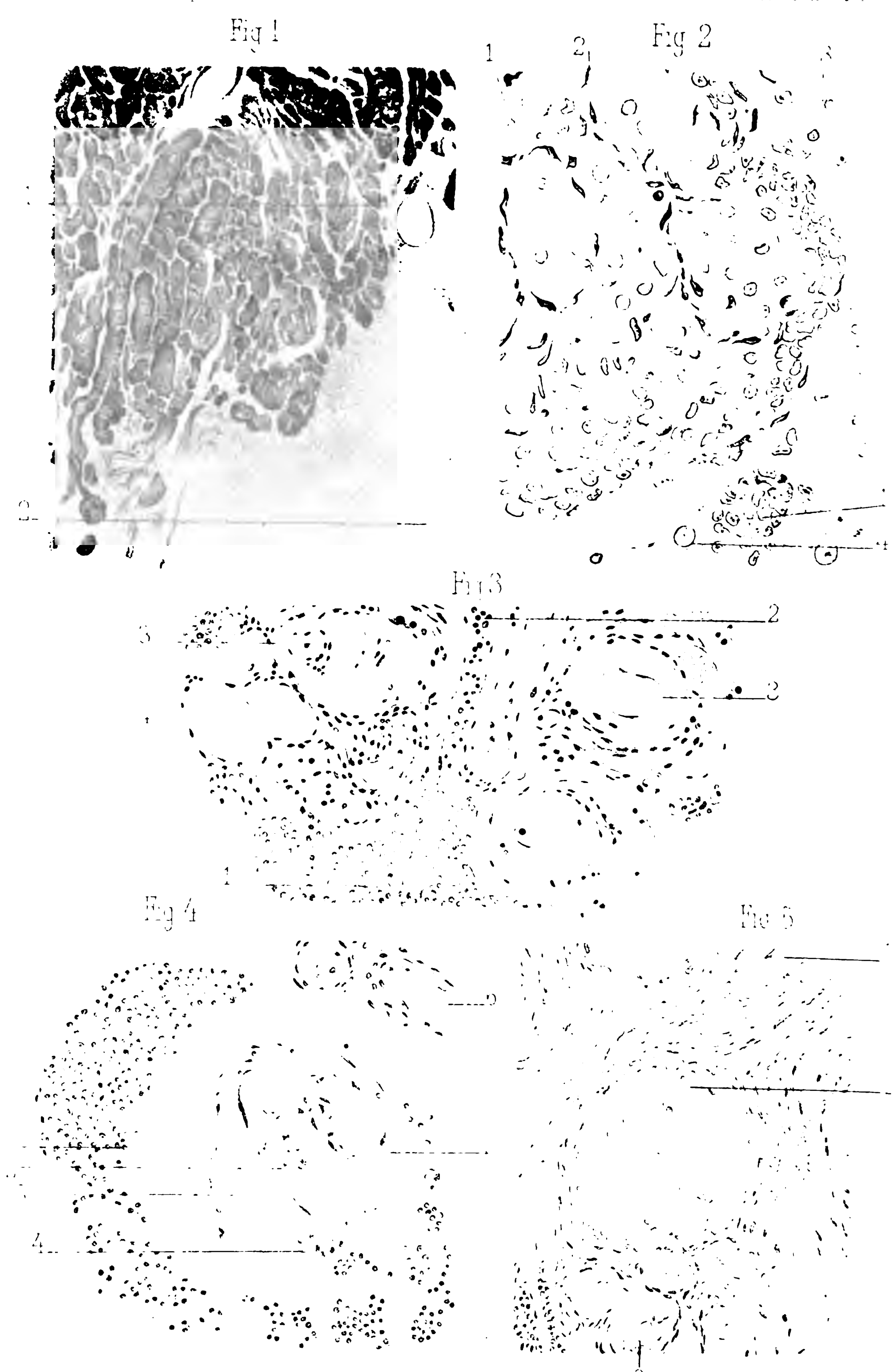
— Enfin dans un cas de suppuration par un pyogène ordinaire (pneumocoque) examiné pendant la vie, le Bacterium coli surajouté était dénué de virulence. De même dans un cas examiné vingt-quatre heures après la mort.

— Dans l'intestin, plus la diarrhée est infectieuse, grave, plus le Bacterium coli tend à être seul; si bien que dans certaines observations on ne trouve que lui seul sur la lamelle, qui, traitée par la méthode de Gram, se décolore complètement.

MM. Gilbert et Girode, Macé et Simon (*Revue générale de clinique et thérapeutique*, n° 49, 1891) ont signalé cette prédominance du Bacterium coli, prédominance qui se vérifie dans les cultures.

Dans le pus on le trouve seul aussi, et il nous a semblé que les globules blancs avaient peu de tendance à l'englober.

— Quand on inocule suivant la méthode d'Escherich le Bacterium coli normal, celui-ci devient virulent par son passage chez l'animal; dès lors, il ne doit plus être considéré comme normal, malgré sa provenance.


Fig 1
Fig 2
Fig 3
Fig 4
Fig 5

III

TUMEUR DE LA DURE-MÈRE CRANIENNE

AYANT LES CARACTÈRES DU CYLINDROME

Par M. le Dr J. DAGONET
Médecin-adjoint de l'asile Sainte-Anne.

PLANCHE IV

Un malade de l Asile mourait en maï 1891 d'une tumeur cérébrale. L'examen histologique des pièces a montré qu'il s'agissait d'un *cylindrome*, tumeur intéressante pour les anatomo-pathologistes, et qui a donné lieu à un grand nombre d'interprétations et de dénominations différentes. Le docteur Quénu[1] fait de ces tumeurs une variété « rare » qu'il définit ainsi : « On donne le nom de cylindrome à des tumeurs épithéliales qu'on a rencontrées presque exclusivement à la face, au niveau des joues, des lèvres, de la région parotidienne, et, dans quelques cas, à la région frontale, dans l'orbite, etc. »

Je ne m'arrêterai pas à quelques erreurs de détails. Pourtant les cylindromes ne doivent pas être considérés comme une rareté, et leur siège dans l'orbite, très souvent noté, est pour ainsi dire classique dans cette région, comme il l'est dans le maxillaire supérieur, la dure-mère, etc. Ce qui m'engage à publier cette étude histologique, c'est que cette définition s'appliquait inexactement au néoplasme que j'ai examiné et qui n'était pas de l'épithelioma, mais du sarcome. Le docteur Quénu adopte, il est vrai, la définition qui se trouve dans le

1. QUÉNU, *Traité de chirurgie*, par Duplay et Reclus, t. I, p. 375.

traité classique d'histologie pathologique de Cornil et Ranvier ; pour ces auteurs, le *cylindrome* est de l'épithélioma tubulé avec végétation de tissu connectif muqueux au sein des masses épithéliales. Nous verrons qu'il n'est pas exact d'envisager ainsi la question du cylindrome : ce ne serait conforme ni à l'historique du cylindrome ni à la réalité des faits. Le nom de cylindrome est une expression collective, sous laquelle on a groupé un certain nombre de tumeurs mixtes, souvent difficiles à classer, ayant, si l'on veut, au point de vue histologique pur, de grandes ressemblances, mais dont l'histogénèse pouvait être très différente. On ne devrait plus conserver cette expression, sans parler de son ancienneté; on peut lui reprocher d'avoir toujours prêté à la confusion.

Je résumerai brièvement l'observation du malade pour aborder plus rapidement l'histoire du cylindrome.

Le nommé G..., âgé de 45 ans, est entré à l'Asile en décembre 1890, Il mourait en mai 1891, après avoir présenté pendant quatre ans et demi des symptômes de tumeur cérébrale; céphalée occipitale intense, augmentée par le plus léger choc et paroxystique; cécité complète; abolition du goût, de l'odorat; difficulté dans l'articulation des mots. Il avait des vertiges continuels, qu'il fût assis ou couché; il vomissait souvent; enfin il ne pouvait quitter le lit, tant l'affaiblissement musculaire était généralisé; paraplégie incomplète, gâtisme, hyperesthésie cutanée diffuse, exagération des réflexes allant jusqu'à l'épilepsie spinale. G... avait eu des périodes d'excitation violente qui avaient nécessité le placement à l'Asile et il faisait des excès alcooliques dans le but de se tuer. Ses facultés étaient très affaiblies; il disait lui-même qu'il n'avait plus de mémoire et qu'il avait beaucoup de peine à trouver les mots pour s'exprimer; état habituel d'assoupissement. Pas de syphilis ni de tuberculose dans les antécédents; absence de sucre et d'albumine dans les urines.

Les troubles de la vision et les symptômes paralytiques plus marqués du côté droit, au début, ont fait penser que la tumeur pouvait siéger dans le lobe occipital gauche. Cette opinion devint une certitude lorsque dans les six derniers mois l'on vit se produire dans cette région une voussure crânienne volumineuse correspondant au siége de la tumeur. Notons enfin que G... n'a jamais eu d'épilepsie, ce qui pour beaucoup d'auteurs serait en faveur de cette localisation occipitale.

Le docteur Picqué, chirurgien des hôpitaux, a fait une trépanation et m'a remis les fragments osseux. A la mort du malade (en mai 1891) j'ai recueilli les pièces anatomiques.

Dans la région temporo-occipitale gauche, la dure-mère montrait un réseau de veines dilatées et gorgées de sang; elle était épaissie et adhérait aux parties sous-jacentes jusque dans la scissure interhémisphérique, dans une étendue de 7 centimètres carrés. Sa face profonde donnait insertion à une tumeur lobulée du volume d'une pomme et qui avait détruit par compression la moitié supérieure du lobe pariétal et le lobe occipital jusqu'à 2 centimètres de l'extrémité occipitale; le cunéus et la moitié postérieure du lobule paracentral étaient englobés dans cette tumeur, dont le diamètre horizontal avait environ 5 centimètres à partir de la scissure interhémisphérique et le diamètre vertical 4 centimètres. Cette tumeur sans être capsulée était nettement délimitée, et entourée d'une zone de ramollissement jaunâtre de la substance blanche, zone qui s'étendait jusqu'à la voute du ventricule latéral gauche et de son prolongement occipital. A la coupe, elle avait une consistance molle; elle était formée d'un tissu gris rosé, d'aspect sarcomateux et donnant du suc. Des travées et des veines volumineuses la traversaient; de petits tractus se détachaient des plus gros d'une manière assez régulière et donnaient à l'ensemble une structure alvéolaire; on voyait à l'œil nu quelques points blanchâtres. Dans les parties centrales, l'aspect était gélatiniforme et le tissu pathologique semblait avoir par place une demi-transparence. Pas d'hémorragies, ni de kystes.

Des parties de la tumeur ont été durcies dans le liquide de Müller, d'autres dans l'alcool absolu, et j'ai dissocié quelques parcelles de tissu frais.

Sur une coupe (fig. 1) on voit se détacher de la dure-mère de longs cordons cellulaires séparés par des vaisseaux et un stroma conjonctif au milieu duquel on trouve quelques cellules plasmatiques de Waldeyer. Les cordons s'élargissent et s'enroulent en certains endroits pour former des lobules. Près de la dure-mère la prolifération semble plus active, les amas cellulaires sont plus considérables et seulement séparés par quelques minces tractus conjonctifs. On peut considérer ces amas comme formés par la confluence des cordons. Les limites des cellules qui composent les cordons et les lobules sont au premier abord peu visibles; leurs noyaux par contre sont brillants et volumineux, ils semblent disposés symétriquement dans une masse uniforme de protoplasma. Ces noyaux n'ont pas un nucléole unique, mais plusieurs granulations; à un grossissement fort, on voit que leur forme varie : ils sont ovales, s'allongent en forme de biscuit ou de croissant; une dépression se produit sur un de leurs bords, le noyau s'incurve et devient assez semblable à un haricot, puis il se divise entièrement. On voit alors deux noyaux accolés ou un double noyau. Cette prolifération semble se faire par division directe.

Les cellules dissociées prises dans ces amas ou dans les cordons revêtent, elles aussi, différentes formes: le protoplasma est granuleux et

se colore assez vivement. Habituellement ces cellules ont un aspect épithélial, elles sont polygonales, rondes, d'autres sont triangulaires ou arrondies à une extrémité, l'autre se terminant par une pointe effilée, un prolongement protoplasmique. Quelques cellules ont un caractère endothélial ; elles sont plates, leur protoplasma paraît plus transparent et l'on y voit des crêtes d'empreintes, comme dans les cellules plates du tissu conjonctif décrites par Ranvier. Toutes ces cellules ont un noyau volumineux, quelquefois deux ou trois noyaux. Dans les préparations traitées par la dissociation, ces cellules se détachent par petits blocs dont la surface extérieure semble hérissée par les noyaux qui font saillie. La cohésion des cellules est due à leur forme différente, ce qui leur permet de s'engrener les unes dans les autres, et à un réticulum de fibrilles très fines. Comme on le voit dans un lobule (fig. 2), le réticulum de fibrilles est formé par de petites cellules conjonctives qui limitent les alvéoles contenant deux à trois cellules volumineuses, le réseau part des tractus conjonctifs pour former de petites mailles comme dans le sarcome alvéolaire. Ainsi doit être expliqué l'aspect des cordons et des lobules à un fort grossissement. Coupé transversalement, le cordon cellulaire paraît composé de cordons cellulaires plus petits, primitifs si l'on veut, c'est-à-dire que l'on voit des nids de cellules entourées d'une fine enveloppe conjonctive, et ressemblant parfois à des perles endothéliales. A la périphérie des lobules, les cordons sont simples, les cellules forment de longues traînées et sont disposées sur un seul rang ; aux extrémités elles sont plus allongées ; du tissu conjonctif plus abondant les sépare des autres cordons plus volumineux et contenant un plus grand nombre de cellules, la néoformation semble donc se faire par couches successives, et dans le cordon cellulaire même puisqu'il contient alors plusieurs rangées de cellules et que ces cellules sont plus volumineuses.

Les cordons cellulaires se trouvaient dans le tissu conjonctif et en dehors des vaisseaux qu'ils suivaient ou recouvraient : leur direction paraissait dépendre entièrement de celle des vaisseaux. Dans le néoplasme les vaisseaux étaient en grand nombre et presque tous avaient le caractère de capillaires ; ceux-ci étaient très dilatés, souvent ils présentaient des renflements ampullaires, ou bien ils formaient des anses et des sinuosités qui, recouvertes par les cellules du néoplasme, avaient parfois l'apparence de glomérules de Malpighi. C'est à ces capillaires néoformés que semble due la disposition des amas en lobules. C'est également le long des vaisseaux que se fait la propagation du néoplasme. Dans la substance cérébrale, on voit les fibres du tissu conjonctif s'épaissir et pénétrer la substance cérébrale sous forme de stries ; entre ces travées conjonctives la myéline se désagrège et devient granulo-graisseuse. Les capillaires sont distendus et longés par les cordons cellulaires. Les troubles de circulation déterminés par la néoformation ont dilaté les vaisseaux à certaines places, même il semble

qu'il existe une circulation lacunaire. Les cordons cellulaires contiennent souvent à leur centre des corps amyloïdes provenant de la destruction de la substance nerveuse et des amas brunâtres de pigment sanguin, les capillaires à parois délicates ayant ici et là donné lieu à des extravasations sanguines et à des hémorragies dans la zone de ramollissement.

En résumé, le rapport entre les vaisseaux et les cordons cellulaires était très étroit; c'était le long des vaisseaux que se faisait la propagation du néoplasme et que les cordons pleins avaient pénétré dans les canaux du diploë, traversé et détruit l'os pour se répandre à sa surface extérieure au-dessous du périoste. Cette propagation s'était faite lentement à cause de l'obstacle apporté par la dure-mère; c'est là certainement qu'il faut chercher l'explication de la lenteur de l'évolution de notre tumeur, et l'on peut à ce sujet rappeler l'opinion de Virchow : « Les tumeurs ne sont pas malignes en elles-mêmes, ce sont les circonstances qui les rendent telles ».

Revenons à notre tumeur :

Dans beaucoup de lobules et de cordons on distinguait des masses rondes, ovales ou renflées, volumineuses, réfringentes et constituées par de la substance muqueuse qui se colorait avec l'éosine (la coloration de Weigert pour la fibrine et les réactions de la substance amyloïde et de la substance colloïde donnaient des résultats négatifs). Ces masses présentaient à leur surface les traces d'un réseau de cellules très allongées et souvent quelques fentes, comme si elles s'étaient formées par poussées successives, puis fusionnées; elles montraient, par places, des taches granulo-graisseuses (fig. 3); quelques-unes d'entre elles étaient complètement hyalines, d'autres teintées en jaune par l'hémoglobine. Elles étaient dues à une altération spéciale, myxomateuse, du stroma conjonctif. Si l'on suivait les vaisseaux capillaires situés au centre d'un tractus conjonctif, on voyait dans les parties dégénérées les parois vasculaires devenir hyalines ou présenter à leur périphérie un grand nombre de cellules fusiformes allongées qui étaient séparées par une substance gélatineuse. Un capillaire traversait ainsi une boule myxomateuse, ou encore des bandes myxomateuses à structure fibrillaire se détachaient du stroma, et se perdaient au milieu des amas cellulaires (fig. 4).

Certains capillaires étaient souvent revêtus de couches hyalines concentriques, superposées à la manière des pelures d'oignons. Cette substance myxomateuse était toujours produite dans le stroma conjonctif, et les cellules fusiformes allongées séparaient les différentes couches; à un degré plus avancé de la dégénérescence tout devenait hyalin, ou on trouvait encore au centre d'une des masses la trace d'un vaisseau avec des globules sanguins, et à la périphérie quelques cellules muqueuses atrophiées. Les cellules des cordons ou des lobules recouvraient les masses hyalines; quelques-unes d'entre elles se trou-

vaient englobées dans la dégénérescence myxomateuse: elles devenaient alors granulo-graisseuses et produisaient les taches déjà signalées à la surface des corps hyalins (fig. 5).

Ordinairement la dégénérescence granulo-graisseuse se produisait au centre du lobule et consécutivement à l'altération des vaisseaux. Les vaisseaux étant thrombosés, ou encore la masse myxomateuse devenant un obstacle pour les échanges nutritifs, on voyait s'étendre une zone de dégénérescence graisseuse en forme d'infarctus, les cellules séparées par les fibrilles conjonctives devenaient granuleuses, les noyaux disparaissaient ou devenaient des débris qui se coloraient encore par les couleurs d'aniline. Le lobule en voie de dégénérescence était donc composé de cordons cellulaires normaux à la périphérie du lobule, puis d'un tourbillon formé par les capillaires entourés d'éléments fusiformes nombreux ou enveloppés par la masse myxomateuse, et enfin de la dégénérescence graisseuse secondaire des cellules du lobule.

Nous avons longuement insisté sur ces détails parce qu'ils nous expliquent une transformation intéressante de notre tumeur dans les parties centrales. Les cordons et les amas cellulaires avaient disparu par dégénérescence granulo-graisseuse, tandis que le stroma avait proliféré d'une manière très active. On ne voyait plus que de larges faisceaux de cellules fusiformes, comme celles qui se développaient autour des vaisseaux, et, entre ces faisceaux, les masses myxomateuses en forme de bourgeons ou les taches granulo-graisseuses provenant des amas. (V. fig. 6.) C'était du sarcome fasciculé : il occupait les parties centrales et il s'étendait jusqu'à la dure-mère.

Nous reviendrons plus loin sur ces faits en examinant l'histogénèse de notre tumeur. Pour le moment, retenons ce fait que notre tumeur était un cylindrome et qu'elle répondait à la définition donnée par M. Malassez dans un travail fort important.

« Le cylindrome type, dit cet auteur, est constitué :

« 1° Par un *stroma conjonctif* fibreux avec ou sans transformations hyalines ;

« 2° Par des *amas cellulaires* de formes variées : cylindres plus ou moins ramifiés et anastomosés, masses alvéolaires au milieu desquelles se voient souvent des travées conjonctives qui, parties des parois, se ramifient et se subdivisent à l'intérieur de ces masses ;

« 3° Et c'est là ce qui le caractérise tout spécialement, *par des productions* que l'on trouve *à l'intérieur* de ces masses cellulaires ; productions *transparentes*, de forme et de structure

variées : cylindres, réseaux, massues, boules, tantôt complètement hyalines ou très finement granuleuses, tantôt fibrillaires et contenant des cellules rondes, des cellules étoilées et parfois des vaisseaux[1]. »

Il existe dans la littérature médicale un certain nombre de cas semblables aux nôtres. Nous nous garderons cependant de les identifier avec notre tumeur, sachant combien il faut être circonspect en pareille matière ; mais leur étude nous permettra de tirer des conclusions intéressantes, puisque ces cas rentrent aussi dans le cadre du cylindrome.

Maïer[2], professeur à Fribourg-en-Brisgau, décrit, chez un homme de 76 ans, une tumeur de la dure-mère du volume d'une noisette et située à la base du crâne sur la selle turcique. Elle se propageait vers la glande pituitaire qu'elle avait commencé à détruire, était lobée, rougeâtre, et le stroma formé par des tractus de la dure-mère. On y remarquait, outre les amas cellulaires et la dégénérescence graisseuse au centre des amas, des cylindres hyalins contenant souvent des vaisseaux et des boules hyalines pleines disposées comme une grappe de raisin. C'étaient pour lui des végétations myxomateuses, et sa tumeur était une prolifération papillaire du tissu conjonctif de la dure-mère avec un stroma qui avait subi la modification muqueuse. Il rapproche ce cas de celui de Förster[3] (cancroïde muqueux), mais il a tort de l'appeler Papilloma destruens ou Zottenkrebs (cancer villeux), puisqu'il attribue à sa tumeur une origine conjonctive. Ajoutons que le voisinage du corps pituitaire où se trouvent des éléments épithéliaux peut rendre douteuse cette origine conjonctive. Dans le volume LI des archives de Virchow, nous trouvons deux observations : Arndt[4] décrit un cancroïde de la pie-mère à la base du crâne chez une fille de 26 ans. Les cellules épithéliales provenaient pour lui de corpuscules lymphatiques émigrés. Eberth[5] avait montré déjà, dit-il, que des cellules épithéliales peuvent pro-

1. Malassez, *Le Cylindrome* (épithélioma alvéolaire avec envahissement myxomateux). *Arch. de physiol.*, 1883.
2. Maïer, *Virch. Arch.*, 1858, t. XIV. p. 270.
3. Förster, *Supp. zum Atlas der path. Anatomie*, 1856.
4. Arndt. *L. c.*, p. 495, pl. XII.
5. Eberth, *V. A.*, vol. XLIX, p. 51, *Cholesteatome de la pie-mère.*

venir de bourgeons conjonctifs, et la théorie de Remak et de His d'après laquelle les éléments épithéliaux ne peuvent provenir que de bourgeons épithéliaux doit être rejetée. Nous ne nous arrêterons pas à cette opinion insoutenable. *Arnold*[1], professeur à Heidelberg, parle d'un myxosarcome telangiectodes fort curieux de la pie-mère et qu'il a observé chez un homme de 71 ans. Cette tumeur avait le volume d'une châtaigne, siégeait à la surface de l'hémisphère gauche (lobe frontal) et présentait un stroma myxomateux très vasculaire. Les capillaires étaient recouverts d'une mosaïque ou d'un manteau cellulaire, à une ou plusieurs couches, qui provenaient du périthélium ; il ajoute que le développement des cellules pour beaucoup de sarcomes se passe dans le revêtement adventitiel des vaisseaux.

Schüle[2] a observé chez un aliéné de 26 ans un enchondrome myxomateux qui se trouvait à la base du crâne, adhérait à la dure mère et paraissait constitué par des grains brillants qui ressemblaient à du sagou. C'était très probablement aussi un cylindrome.

Rustizky[3] dans un travail intéressant fait à l'Institut du professeur Recklinghausen décrit, chez une femme de 30 ans, une tumeur lobulée de la dure-mère ayant envahi la moitié de la selle turcique, la fosse crânienne droite, la fissure orbitaire, etc. Elle était composée de tubes allongés, et la coupe transversale de ces tubes montrait qu'il s'agissait de cylindres creux. Il définit cette tumeur : carcinome épithélial de la dure-mère avec dégénérescence hyaline, pour ne pas prendre le nom de cylindrome qui s'applique à des formes trop différentes. Mais il n'est pas heureux dans le choix de cette dénomination (l'expression de carcinome désignant déjà une tumeur d'origine épithéliale), comme dans l'explication qu'il donne au sujet de l'origine des cellules du néoplasme de la dure-mère; il y voit lui aussi la preuve que de vrais épithéliums peuvent provenir d'endothéliums. C'est l'hypothèse d'Eberth et d'Arndt que nous avons déjà notée. Les cordons

1. Arnold, *V. A.*, vol. 51, p. 442, pl. VIII.
2. Schule, *Sectionsergebnisse Leipzig*, 1874.
3. Rustizky, *Virch. Arch.*, t. LIX, p. 171, 1874.

siégeaient en dehors des parois des veines et des artères et se développaient dans le tissu qui entourait ces vaisseaux.

Il insiste sur la forme en réseau des cordons cellulaires qui s'étaient développés dans le système lymphatique de la dure-mère, décrit par Recklinghausen ou dans le système de dérivation de Bœhm[1], dont ils rappelaient les dessins. Pour Michel[2], ce système serait un réseau capillaire *intermédiaire* anastomosé avec les capillaires artériels de la couche moyenne de la dure-mère et les vaisseaux veineux, sans communication avec la cavité séreuse, — réseau qui serait plus développé à la base du crâne. Ces réseaux sont tapissés par un endothélium qui aurait été le point de départ de la tumeur.

Nous retiendrons deux faits intéressants dans le travail de Rustizky : les rapports des cordons cellulaires, qui étaient situés, en dehors des vaisseaux, dans le système lymphatique ou dans le tissu cellulaire (comme pour notre tumeur), et leur origine endothéliale.

Voici donc six cas de tumeurs intracrâniennes qui peuvent être rapprochés du nôtre, et leur siège de prédilection semble être la base du crâne. On cite quelquefois aussi celui de Fleischl[3] intéressant pour l'histogénèse, mais qui n'est certainement pas un cylindrome. Dans la couche optique, Fleischl aurait vu les gaînes lymphatiques pleines de cellules qui se transformaient en fibres conjonctives.

En résumé, les auteurs considèrent ces tumeurs cérébrales comme produites par la prolifération des gaines adventitielles des vaisseaux, et le cas d'Arnold est bien instructif à cet égard. Rindfleisch les appelle des Carcinoma cerebri, des cancers, puisque, dit-il, elles consistent en cellules semblables à de l'épithélium ; mais il y fait une confusion regrettable, puisque l'expression cancer, qui d'ailleurs est un terme clinique, pour un anatomo-pathologiste signifie néoformation épithéliale : or, les cellules de l'adventice dont Rindfleisch les fait dériver sont d'origine conjonctive. Ce sont, comme Ar-

1. Bœhm, *Virch. Arch.*, vol. XLVII.
2. Michel, *Berichte der mat. phys. Klasse der sächs. Gesells. der Wissenschaft*, 1872, *der* 12).
3. Fleischl, *Œsterr. med. Jahrb*, 1873, *Heft*. 3).

nold le montre, les cellules « par lesquelles le tissu conjonctif se délimite près des espaces creux ». On trouve encore dans Rindfleisch[1] les noms de Papilloma myxomatodes, Epithelioma myxomatosum, pour les tumeurs qui nous occupent.

Les cas plus récents sont ceux de Ganguillet[2]; ils sont intitulés angiosarcome muqueux du cône médullaire avec prolifération et néoformation des vaisseaux et dégénérescence hyaline, et angio-sarcome de la pie-mère de la région lombaire avec cellules fusiformes péri-vasculaires et, à certaines places, dégénérescence hyaline du néoplasme. Nous n'avons pu nous procurer cette thèse.

Une tumeur décrite par Kraushaar[3] avait un aspect lobulé et recouvrait l'hémisphère gauche. Elle était formée par des cordons de cellules contenant des concrétions calcaires. C'était un sarcome endothélial ayant amené la perforation du crâne. Il ajoute que bien des cas appelés cancers étaient des endothéliomes, entre autres le cas de Lawson Tait[4] (fungus de la dure-mère). Nous citons cette thèse parce que l'auteur insiste sur la parenté généralement admise entre les endothéliomes et les psammomes; il n'y avait d'ailleurs pas de dégénérescence myxomateuse.

En 1888, Cramer[5] publie l'observation d'un angio-sarcome multiple de la pie-mère spinale (noyaux à la face inférieure du cervelet, du pont de varole, de la moelle, de la queue de cheval, etc.), avec dégénérescence hyaline. C'était le cylindrome de Billroth ; on trouvait des cordons cellulaires pleins, une dégénérescence hyaline au centre des cellules qui se recouvraient comme les pellicules d'un oignon. Dans les cordons hyalins se voyaient les vestiges des vaisseaux sanguins. Cramer ajoute que, pour le professeur Marchand, l'origine de ces tumeurs est dans les enveloppes adventitielles des vaisseaux et des lymphatiques ; c'est la prolifération des cellules du périthélium entourant l'adventice des vaisseaux.

1. Rindfleisch, *Lehrb. der path. Anatomie,* 1888.
2. Ganguillet, *Thèse de Berne,* 1878.
3. Kraushaar, *Thèse de Marbourg,* 1886.
4. Lawson Tait, *Med. Times,* 1869, p. 427.
5. Cramer, *Thèse de Marbourg,* 1888.

Il en est de même pour la tumeur intracrânienne de Conolly Norman[1], tumeur située à l'extrémité du lobe temporo-sphénoïdal droit et formée de petites cellules fusiformes, en nids ou en amas avec des masses sphéroïdales d'apparence gélatineuse, mais dont il n'a pu voir la relation avec les vaisseaux, comme Cornil et Ranvier l'ont admis pour les phlébolites des sarcomes angiolithiques. Pour Conolly Norman les tumeurs de ce genre sont souvent rencontrées dans le cerveau et la dure-mère. C'est de l'endothéliome qui présente l'apparence du sarcome alvéolaire.

Murray[2] a publié un cas d'angiosarcome myxomatodes de la moelle chez une femme de 64 ans, mais je n'ai pas vu de description histologique de la tumeur. Il en est de même pour le docteur Rossolimo[3], qui aurait présenté à une séance des Médecins aliénistes de Moscou, une tumeur arrondie de 4 centimètres ayant siégé dans le lobe frontal gauche d'une femme de 70 ans, et qu'il intitule endothelioma cylindromatodes.

Par cet exposé nous voyons que, si les noms diffèrent, l'origine de ces tumeurs du système nerveux est attribuée aux cellules de l'adventice ou des espaces lymphatiques. Bien des cancers du cerveau (des anciens auteurs) finissent par être appelés des endothéliomes.

Si nous avons rapporté un certain nombre de ces cas, c'est qu'ils nous paraissent propres à éclairer l'histoire du cylindrome, qui a passé par les mêmes incertitudes. Je ne ferai pas l'historique du cylindrome ; il se trouve très détaillé dans les importants travaux de Kolaczek[4] et de Malassez (loc. cit.). Je rappellerai que la première observation de ce genre de tumeurs est attribuée à Henle[5], qui, en 1845, décrivit une tumeur du mésentère sous le nom de syphonome. Cette publication fut suivie des travaux de Bruch, Kamm et autres. Avec Robin[6] commence une autre période : il décrit ces tumeurs sous le nom de tumeurs hétéradéniques à corps réfringents, ovi-

1. Conolly Norman, *Journal of mental science*, 1890, p. 361.
2. Murray, *Virchow-Hirsch*, vol. XXV, 1891.
3. Rossolimo, *Neurol. Centralbl.*, 1891.
4. Kolaczek, *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie*, vol. IX, 1878, p. 1-48.
5. Henle, *Zeitschr. f. rat. Med.* Bd, III, p. 130.
6. Robin, *Soc. de biologie*, 1853, 1854 et 1855.

formes ou sphériques. Ce nom est impropre, puisque, suivant la remarque de Malassez, il rappelle les théories fausses d'hétéroplasie, d'hétéromorphie. Les corps oviformes étaient pour Robin des corps hétéromorphes; plus tard, Mathan[1] et Ordonnez[2] ont prétendu que ces corps étaient des œufs de parasites.

En même temps paraissaient en Allemagne d'autres travaux sur ce sujet; celui de Busch[3], par exemple, pour qui les formations hyalines étaient un système creux de vaisseaux lymphatiques néoformés, et celui de Meckel[4], qui donna à ces tumeurs le nom de tumeur tubulée à cartilage (Schlauchknorpelgeschwulst), parce qu'il prenait la substance hyaline pour du cartilage hyalin.

C'est Billroth[5] qui, dans des travaux successifs, donne le nom de cylindrome à nos tumeurs; il en fait des sarcomes et montre que les corps hyalins sont des corps pleins et qu'ils sont une prolifération papillaire muqueuse du stroma conjonctif, opinion partagée par Förster[6] et Volkmann[7].

C'est là le point de départ d'un très grand nombre de publications, et nous renvoyons le lecteur au mémoire de Malassez, où il trouvera analysés et critiqués ces nombreux travaux le plus souvent contradictoires. M. Malassez avait étudié deux tumeurs, l'une de la glande sublinguale gauche, l'autre de la voûte palatine, qui étaient des types purs de cylindrome. On voyait des cordons cellulaires creux, ayant l'aspect de tissu glandulaire, et des cordons pleins (c'est là une différence de degré dans le développement). Les cellules avaient un caractère franchement épithélial; elles s'inséraient par une extrémité effilée sur les corps oviformes (hyalins) pédiculés, et « l'ensemble de ces corps transparents, dit-il, doit être considéré comme un système de végétations myxomateuses parties

1. Mathan, *Soc. de biol. Tumeurs hétéradéniques. Thèse Paris*, 1863.
2. Ordonnez, *Soc. de biol. Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1866.
3. Busch, *Chirurg. Beobacht.* Berlin, 1854.
4. Meckel, *Annalen der Charité*, 1856.
5. Billroth, *Entwick. der Blutgefässe. Berlin*, 1856. — *V. Arch.*, t. XVII, 1859; *Geschwülste der Speicheldr.* — *Arch. der Heilkunde*, 1862, *Deg. der Kleinhirnrinde.*
6. Förster, *Atlas der path. Histologie*, 1856.
7. Volkmann, *Cylind. Geschw. Virch. Arch.*, t. XII, 1857.

des parois et des travées fibreuses des amas épithéliaux et qui se développent à travers les cellules de ces amas en revêtant l'aspect hydatiforme ». Il croit que cette production muqueuse est « le résultat d'une tendance régionnelle » : ces deux cylindromes siégeaient à la face, et l'on sait que le corps vitré est un bourgeon muqueux. Si Malassez n'a pu établir l'histogénèse de ses tumeurs, la disposition en revêtement, la formation cavitaire est la preuve évidente de la nature épithéliale de cette néoformation à type cylindrique embryonnaire ou prototypique, envahi secondairement par le processus myxomateux; ce qui lui donne son caractère de cylindrome.]

M. Malassez cherche alors à classer les observations des auteurs : elles rentreraient soit dans le groupe du cylindrome, soit dans les groupes suivants qui ne sont plus du cylindrome :

1° Certaines tumeurs, et ce sont celles qui se rapprochent le plus des cylindromes vrais, sont constituées par les mêmes amas cellulaires situés au milieu d'un *stroma transparent myxomateux*, ce qu'on observe assez souvent dans les véritables cylindromes ; ce qui les en sépare, c'est qu'à l'intérieur de ces amas il n'existe aucune des formations hyalines caractéristiques. Ce sont des *épithéliomas à stroma muqueux* mais *sans végétations myxomateuses* à l'intérieur des masses cellulaires.

2° D'autres présentent les mêmes amas cellulaires et des parties claires à leur intérieur ; mais ces parties claires sont tantôt des cavités kystiques à contenu gélatineux, tantôt des amas de cellules ayant subi la dégénérescence colloïde ou muqueuse : ce ne sont pas des végétations myxomateuses. Ces tumeurs doivent donc être considérées soit comme des *épithéliomas microkystiques*, analogues à ceux de la thyroïde et de l'ovaire, soit comme des épithéliomas avec dégénérescence colloïde ou muqueuse de leur cellule.

3° D'autres, au contraire, possèdent bien des végétations myxomateuses très semblables à celles des cylindromes ; mais ces végétations se développent sur des surfaces séreuses ou muqueuses et non à l'intérieur d'amas épithéliaux, comme dans les véritables cylindromes. Ce ne sont donc pas des épithéliomas avec envahissement myxomateux, ce sont de *simples myxomes végétants*.

4° Il en est enfin qui consistent uniquement en une *néoformation myxomateuse péri-vasculaire*, néoformation qu'on rencontre assez fréquemment dans le cylindrome, mais qui ne saurait à elle seule constituer cette tumeur. Il leur manque et les amas cellulaires et les végétations myxomateuses à l'intérieur de ces amas.

5° *Quant aux angio-sarcomes, dans lesquels on a voulu* faire rentrer les cylindromes, il n'y a de semblable que la disposition plexiforme des amas cellulaires; mais ces amas sont tout à fait différents de forme comme de nature, et *il n'y a pas à leur intérieur de végétations myxomateuses.*

M. Malassez, et je l'en remercie très vivement, a eu l'obligeance de me montrer ses préparations et de me laisser examiner des fragments de ses tumeurs. Je ne puis comparer ses cas au mien : il existait entre eux un trop grand nombre de différences. Je n'avais pas affaire à du cylindrome type ; je n'avais pas de corps oviformes, mais des masses hyalines volumineuses; je n'avais pas de formations cavitaires, mais des cordons cellulaires pleins volumineux; cordons qui laissaient voir des fibrilles conjonctives interposées entre les cellules, un réseau limitant de mailles; mais ce pouvait être là de simples variétés, et M. Malassez était de mon avis pour classer ma tumeur de la dure-mère dans les cylindromes.

Les tumeurs de Malassez étaient des épithéliomas, malgré mes préventions, j'ai dû le reconnaître, des épithéliomas microkystiques avec dégénérescence colloïde et végétations myxomateuses qui partaient du stroma conjonctif. Il ne faut donc pas, comme Ackermann[1], dire que les cas de Malassez étaient du sarcome à forme tubulaire. Malassez a trop généralisé. Le plus grand nombre des cylindromes décrits par les auteurs n'étaient pas des épithéliomas, mais des sarcomes. D'après notre avis, il ne fallait pas rejeter, comme il l'a fait, les angio-sarcomes, où la dégénérescence myxomateuse est fréquente, et c'est là que nous trouverons l'explication de la genèse de notre tumeur comme du plus grand nombre des cylindromes observés : les travaux des auteurs récents établissent

1. Ackermann, *Histogenese der Sarkome* dans *Volkmann's Sammlung klin. Vortræge*, 1883.

de plus en plus leur nature conjonctive et péri-vasculaire.

Recklinghausen[1] a publié l'observation d'un homme de 25 ans qui avait un cylindrome de l'angle interne de l'orbite de nature sarcomateuse. Waldeyer[2] montrait la dépendance étroite de ces tumeurs avec les vaisseaux : les cordons cellulaires ayant même direction que les vaisseaux et provenant de la paroi adventitielle vasculaire étaient pour lui des angiosarcomes plexiformes. En 1878, son assistant Kolaczek[3] dans un travail important, a voulu élargir ce cadre en réunissant sous ce titre d'angio-sarcomes les tumeurs dont l'origine serait vasculaire ou lymphatique : on admettait cette origine ou cette autre suivant que les cylindres cellulaires contenaient ou non du sang. Förster, en 1856, faisait provenir le cylindrome de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques. Koster[4] admettait aussi l'origine lymphatique, comme plus tard Recklinghausen, *loc. cit.*, et Ewetzky[5]. Ce dernier auteur décrivait le cylindrome sous le nom de sarcome plexiforme, expression qui caractérisait pour lui le développement de la tumeur dans le système lymphatique intermédiaire. C'est « pénétration » qu'il faudrait dire, l'aspect plexiforme d'une tumeur étant dû à la pénétration du néoplasme dans un réseau lymphatique, cet aspect peut se trouver dans bien d'autres tumeurs que dans les cylindromes.

Mais l'intérêt ne doit pas porter sur cette question :

« Qu'importe, dit Kolaczek, puisqu'il s'agit de prolifération de l'endothélium, que ce soit l'endothélium des vaisseaux sanguins ou celui des vaisseaux lymphatiques ? » Dans ce travail et dans un suivant[6], il citait 72 cas de cylindromes. On lui a objecté avec raison qu'il généralisait trop et qu'il confondait des tumeurs dissemblables, des sarcomes simples, des myxo-sarcomes, etc. D'ailleurs, une statistique de ce genre était prématurée et bien difficile à entreprendre étant données

1. Recklinghausen, *Arch. f. Opht. de Græfe*, vol. X, p. 190.
2. Waldeyer, *Virch. Arch.*, vol. 41 et 55.
3. Kolaczek ((*loc cit.*).
4. Koster, *Virch. Arch.*, vol. XL.
5. Ewetzky, *Virch. Arch.*, vol. XLIX, 1877.
6. Kolaczek, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, t. IX, 1878, et p. 165-227.

les interprétations différentes des auteurs et la confusion qui régnait dans cette question du cylindrome.

Schmidt[1] ajoute quelques nouveaux cas à ceux de Kolaczek et étudie plus particulièrement les cylindromes ou les angio-sarcomes du sein, dont il connaît onze observations. Plus la prolifération des cellules adventitielles (du périthélium) est active, plus la nature vasculaire disparaît; la lumière du vaisseau est à peine visible, il s'oblitère, on ne le reconnaît qu'aux noyaux axiaux. Alors se produit la métamorphose régressive; le développement péri-vasculaire cesse, et on observe de la dégénérescence hyaline ou de la dégénérescence myxomateuse; cette dernière se produit d'abord dans les masses cellulaires, puis s'étend de la périphérie aux septa vasculaires.

Avec Kolaczek la question du cylindrome déviait et on arrivait insensiblement à confondre l'histoire de ces néoplasmes avec celle des angio-sarcomes.

D'autres confusions se seraient aussi produites; sous le titre d'angio-sarcome des reins, de Paoli[2] aurait décrit des cas autres que des cylindromes.

Le professeur Grawitz[3] les apprécie ainsi dans son compte-rendu : « L'auteur aurait dû comparer ses tumeurs aux adénomes et aux « strumes » des capsules surrénales. Les traînées épithéliales autour des vaisseaux ne sont peut-être pas de l'endothélium vasculaire, mais de l'épithélium véritable, et je ne saurais décider s'il s'agit de vrais éléments épithéliaux du rein ou de capsules surrénales enkystées dans le rein, comme je l'ai signalé ». Nous renvoyons pour cette question à notre travail sur les capsules surrénales[4].

Il n'en est pas de même pour l'observation suivante où il s'agissait d'un vrai cylindrome.

Lücken[5] fait connaître une observation d'angio-sarcome

1. Schmidt, *Langenbeck's Arch.*, vol. XXXVI, p. 421, 1887.
2. De Paoli, *Beitr. zur. path. Anatomie* de *Ziegler*, vol. VIII, 1890.
3. Grawitz, *Virchow-Hirsch*, vol. XXV, 1891.
4. Dagonet, *Beitr. zur. path. Anatomie der Nebennieren* dans *Zeitschrift für Heilkunde*, vol. VI. Prague, 1885.
5. Lucken, *Deutsche med. Wochenschr.*, oct. 1891, n° 40, p. 1129.

de la peau situé entre le nez et la joue chez une femme de 37 ans; on avait diagnostiqué un carcinome alors qu'il s'agissait d'un cylindrome à structure alvéolaire avec des masses concentriques, homogènes, au milieu des amas cellulaires. Depuis six ans, on n'avait pas observé de ces tumeurs à l'Institut de Greifswald, et le professeur Grawitz avait vu à cette époque un angio-sarcome dont les filaments se laissaient dérouler; au centre se trouvait la lumière des vaisseaux avec des hématies.

D'autres auteurs trouvent l'expression d'angio-sarcome mauvaise. Comme le dit Klebs[1], ce terme peut s'appliquer à tous les sarcomes. Nous avons vu qu'il manquait certainement de précision, et l'on pouvait y décrire des variétés différentes; aussi bien des auteurs récents ont préféré l'expression histogénétique d'endothéliome. Hildebrandt[2] adopte l'expression d'endothéliome ou de périthéliome qui est encore plus caractéristique. Il publie l'observation d'un homme de 45 ans qui avait dans l'humérus droit une tumeur grosse comme la tête d'un enfant; au centre existait une cavité du volume d'une pomme et remplie d'une masse rouge et molle; au microscope une coupe ressemblait à du tissu glandulaire; on voyait des cellules radiées, disposées autour d'un canal central contenant du sang. Les cellules étaient cylindriques ou plutôt fusiformes, perpendiculaires à l'axe du vaisseau. Les formes d'endothéliome tubulaire sont rares dans les os; il réunit cependant huit cas d'endothéliomes des os et cite ceux de Jaffé[3] (os iliaque), Lücke[4] (humérus,) etc.

Nous avions dans notre cas un noyau métastatique dans l'os pariétal; ce n'était pas la forme tubulaire comme dans le cas d'Hildebrandt, mais des cordons pleins.

Franke[5] pense aussi que le nom d'angio-sarcome prête à la confusion, il adopte le nom donné par Golgi d'enthéliome et il publie l'observation d'une femme de 56 ans, qui avait depuis sept ans sous la mâchoire inférieure gauche une tumeur

1. Klebs, *Allg. Path.*, vol. II.
2. Hildebrandt, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, vol. XXXI, p. 263, 1891.
3. Jaffé, *Langenbeck's Archiv.* Bd. 17.
4. Luecke, *Virch. Arch.*, Bd. 35.
5. Franke, *Virch. Arch.*, vol. CXXI, p. 465, 1890.

qui s'est laissé énucléer facilement, mais avec une hémorragie abondante; la tumeur encapsulée était grisâtre, gélatiniforme, et se présentait comme un myxo-sarcome. Au microscope, on voyait qu'il s'agissait d'un cylindrome, qu'il appelle endothéliome intravasculaire.

Cette désignation ne semble pas très satisfaisante; en effet, si dans l'expression endothéliome ou périthéliome, on voit nettement l'origine du néoplasme, sa dégénérescence myxomateuse si spéciale (et qui, en somme, est la caractéristique du cylindrome) n'est pas mentionnée. L'expression « intravasculaire » peut prêter aussi à confusion. Dans l'observation IV, Kolaczeck décrit une forme intravasculaire. Une femme présentait dans la région nasale une tumeur constituée par des cordons de cellules cubiques qui *se continuaient avec un réseau capillaire* dont il donne le dessin (fig. 8), et qui étaient alors dus à la prolifération des cellules du capillaire même.

Steudener [1] aurait déjà observé cette continuité dans un cylindrome du volume d'un œuf, et situé près du sourcil droit, à la racine du nez, chez une personne de 66 ans. Les cas de ce genre prêtent cependant au doute, il est, en effet, facile de prendre pour une continuité de tissu ce qui, en réalité, n'est que la superposition de deux plans différents. Ackermann (*l. c.*, p. 2010) dit aussi avoir observé un cas analogue dans le corps caverneux d'un homme de 50 ans (cas rapporté dans la thèse de Maurer) [2]. Mais il ajoute avec raison qu'il ne croit pas que les cylindromes puissent dériver de la paroi même du vaisseau. Lui aussi trouve mauvaise l'expression qui rappelle l'origine vasculaire, comme par exemple l'expression d'angiome muqueux prolifère de Birch-Hirschfeld [3], puisque le rôle du vaisseau est le même dans le cylindrome et dans tous les sarcomes. « Les vaisseaux sont les axes des faisceaux fibroplastiques, ou si l'on préfère les axes des adventices hyperplastiques (p. 2009.) »

Pour lui le cylindrome est un *sarcome fasciculé* à cellules

1. Steudener, *Virch. Arch.*, vol. XLII, p. 39, 1868.
2. Maurer, *Ueber einen eigenthümlichen Fall von Angio-sarcom (endotheliom intravasculare). Thèse de Halle*, 1883.
3. Birch-Hirschfeld, *Archiv der Heilk*, 1871.

fusiformes plus ou moins gélatineuses dont les faisceaux sont séparés par une ou plusieurs couches de cellules endothéliales (en amas parfois considérables). Il trouve que le meilleur nom est celui qui serait tiré du siège, celui d'endothéliome *interfasciculaire*, puisque c'est l'endothélium qui tapisse les fentes lymphatiques qui prolifère.

« J'ai montré, dit cet auteur (p. 2006), que les faisceaux du sarcome, s'ils ont une surface lisse, sont recouverts d'endothéliums de cellules plates, allongées et pourvues ici et là de fibrilles. Ces cellules ont leur équivalent dans le tissu conjonctif normal, et doivent être considérées comme des endothéliums qui recouvrent les parois des faisceaux et tapissent ainsi l'espace lymphatique. Ces cellules ont un intérêt d'autant plus grand qu'elles se multiplient énormément dans certains sarcomes et qu'elles forment des cordons cellulaires nombreux et volumineux. Ces cellules laissent reconnaître leur origine endothéliale, en conservant leur forme plate, ovalaire ou polygonale, et envoient parfois des prolongements fibrillaires qui les unissent entre elles. Dans d'autres cas, elles perdent leur caractère endothélial et deviennent irrégulières, cubiques ou cylindriques, courtes comme dans les glandes. »

Ces cellules ont la propriété, ajoute-t-il, de sécréter une substance gélatineuse. Il n'y a rien à redire à cette description, mais nous ferons la même critique que ci-dessus pour l'expression endothéliome à laquelle il faudrait ajouter, comme le fait Klebs, un adjectif (endothélioma-hyalogenes) pour caractériser la dégénérescence.

Ces masses hyalines, qui végètent à l'intérieur des amas cellulaires, restent en somme la caractéristique du cylindrome, suivant la remarque si juste de Malassez. Billroth a montré que ces masses étaient de la substance muqueuse ou gélatineuse, provenant du tissu conjonctif. Elles entourent les vaisseaux d'une gaine, ou forment des bourgeons hyalins canaliculés et non canaliculés (boules stériles) dont l'ensemble rappelle le cactus. Waldeyer [1], dans un cas de myxome intravasculaire arborescent du cordon spermatique, les compare

1. Waldeyer, *Virch. Arch.*, vol. LXIV, 1868.

aux villosités des môles hydatiformes et les fait provenir de la paroi même des vaisseaux, tandis que pour d'autres auteurs, Volkmann, Bœttcher[1], ce serait une sécrétion des cellules ou une dégénérescence des cellules (Köster). Ceci montre que dans beaucoup de tumeurs, confondues avec le cylindrome, on avait rencontré tantôt de la dégénérescence cellulaire, tantôt une transformation hyaline du stroma, ou bien des végétations myxomateuses.

Les corps pédiculés à renflement terminal, pour Sattler[2], sont produits par la dégénérescence hyaline des bourgeons protoplasmiques, solides ou canalisés dans une petite étendue; d'autres fois, il s'agissait de la dégénérescence d'anses vasculaires néoformées et qui se recourbaient assez brusquement pour revenir vers leur point de départ. « Mais, ajoute-t-il (p. 19), on trouve des formations hyalines, boules ou corps ovalaires, qui ne présentent aucun rapport avec les vaisseaux. »

Ces corps hyalins, d'après Sattler, ne forment jamais de masses kystiques, et, dans les amas cellulaires, ils sont séparés par les cellules mêmes des amas.

Birch-Hirschfeld[3] admet aussi que ces corps sont produits par une anse vasculaire ou par la prolifération partielle de l'adventice avec étranglement anévrysmal; pour lui, les petites masses proviendraient des cellules lymphoïdes. Pour Malassez, ce sont des néoformations qui se vascularisent secondairement.

Les masses peuvent être plus ou moins volumineuses, cylindriques, former des réseaux ou se terminer par les corps oviformes de Robin, renflements ovalaires situés à l'extrémité de longs pédicules, comme dans les cas de Malassez, et qui sont complètement homogènes ou fibrillaires.

Nous n'avions pas dans notre néoplasme de corps pédiculés, mais des masses volumineuses avec des vestiges de cellules et quelquefois avec des traces d'une oblitération capillaire, comme Birch-Hirschfeld l'admet. Notre dégénérescence myxomateuse des vaisseaux se produisait consécutivement à

1. Bœttcher, *Virch. Arch.*, vol. XXXIII, XLII, 1867 et 1868.
2. Sattler, *Ueber die sogen. Cylindrome*. Berlin, 1874.
3. Birch-Hirschfeld, *Path. Anat.*, 1877.

la prolifération cellulaire périvasculaire, comme le dit Ackermann :

« La transformation gélatineuse se produit dans les fibrilles et les cellules ; au début le fascicule conjonctif consistait en cellules fibro-plastiques avec un vaisseau axial, puis il y avait un cylindre gélatineux avec des fibrilles brillantes raides ou ondulées ayant une apparence vasculaire et colorées par de l'hématoïdine ou contenant du pigment sanguin. Les masses hyalines, renflées ou rondes, pédiculées et partant de ce faisceau, sont des bourgeons fibro-plastiques avec une anse vasculaire (page 2007). »

On voit que la *genèse seule* peut permettre de classer ces tumeurs. Les auteurs qui s'en tenaient à l'aspect épithélial des cellules devaient admettre autrefois pour le cylindrome que les cellules conjonctives qui leur donnaient naissance produisaient de vrais épithéliums (Eberth, Arndt, etc). Aujourd'hui on sait que les cellules conjonctives peuvent revêtir ce caractère épithélial, comme l'ont montré Waldeyer, Neumann [1], Nauwerck [2], etc.

On a beaucoup discuté sur la nature du cylindrome. Etait-ce ou n'était-ce pas du cancer? le cylindrome était-il d'origine épithéliale? Ces discussions doivent être considérées comme en partie terminées, puisque le caractère épithélial des cellules (origine de ces discussions) n'a pas la valeur qu'on lui attribuait autrefois et ne permet plus de classer une tumeur.

Sattler fait des cylindromes un groupe qui se distingue des autres tumeurs, et après l'étude de trois cas il rappelle l'opinion de Waldeyer : « Les cylindromes ne peuvent être rangés dans les cancers, il faut les considérer comme une variété de sarcomes ». Il conclut ainsi : « Les cylindromes ainsi que les psammosarcomes sont une chaîne entre les sarcomes et les carcinomes; il en est de même pour le sarcome alvéolaire à grosses cellules de Billroth. Ainsi je propose le nom de sarcome carcinomateux. » La dénomination n'était pas heureuse.

Doit-on faire un groupe des cylindromes? Malgré les caractères si particuliers de ces tumeurs, malgré leur histoire,

1. NEUMANN, *Arch. d. Heilk*, 1868, vol. IX.
2. NAUWERCK, *Virch. Arch.*, vol. CXI, 1888.

Thiersch, Lucke, Maïer, etc., ont pensé qu'il s'agissait de tumeurs différentes. Lubarsch[1], après avoir décrit un cancer primitif de l'iléon ayant son point de départ dans les glandes de Lieberkühn et assez semblable à du cylindrome, se défend, dans une deuxième note, de confondre les épithéliomas avec les cylindromes, et il rappelle que sous ce nom de cylindrome, comme l'a dit Virchow, on a compris des tumeurs sarcomateuses et carcinomateuses.

Je crois que l'opinion de Virchow est encore vraie. On ne peut nier que les cylindromes décrits par Malassez étaient des épithéliomas, tout comme le cas récemment publié par Dembowski[2], que nous tenons à rapporter à cause de sa ressemblance avec ceux de Malassez. Il est intitulé. *Un cas de cylindrôme ou épithélioma microkystique avec invasion secondaire d'angiome myxomateux*.

Cet épithélioma, observé chez un homme de 45 ans, avait envahi l'orbite, les sinus frontaux et le maxillaire supérieur. Trois opérations successives avaient été faites. Dembowski a pratiqué des coupes en série; elles permettaient de voir que les cellules épithéliales provenant de la surface de la muqueuse se trouvaient contenues, non pas dans des tubes, mais dans de vraies alvéoles ; il n'y avait pas de substance intermédiaire entre les cellules, mais on voyait des kystes de différentes grosseurs (15^{mm} à 90^{mm}, et quelquefois un demi mill. de diamètre), communiquant souvent entre eux, et séparés du stroma par une couche de cellules épithéliales. Les kystes étaient remplis de masses colloïdes. Ces masses colloïdes ne paraissaient pas être un produit de sécrétion cellulaire, mais une dégénérescence de la cellule elle-même. Dans les lymphatiques on voyait des embolies cellulaires avec un petit kyste colloïde au milieu des cellules. C'était le début d'un noyau du néoplasme. Plus tard se produit la vascularisation de ces kystes. Les vaisseaux pénètrent dans l'alvéole, traversent par un orifice arrondi la paroi du kyste, le remplissent ou tapissent sa surface interne. L'angiome plexiforme, revêtu de la paroi kystique, ressemble parfois à un glomérule. Les kystes voisins périphériques sont comprimés et deviennent des fentes, ou ils se vascularisent à leur tour en formant des diverticules autour du centre kystique primitif de vascularisation.

1. Lubarsch, *Virch. Arch.*, vol. CXI, p. 280, et vol. CXXII, p. 373.
2. Dembowski, *Onkologische Beitr. dans Deutsche Ztschr. für Chir.*, vol. XXXI 1891.

Dembowski parle avec beaucoup de justesse de la distinction à établir entre les masses myxomateuses et colloïdes, entre les dégénérescences produites dans les amas cellulaires et celles du stroma conjonctif qui végète dans les amas cellulaires. Aussi je trouve regrettable de le voir hésiter plus loin, confondre ces dégénérescences (colloïde et myxomateuse) et admettre l'une et l'autre origine pour les corps oviformes : « Rustizky et Lucke les ont comparés avec raison, dit-il, aux boules colloïdes de la glande thyroïde. Sont-ils produits dans les amas cellulaires ou ont-ils pénétré de l'extérieur dans les amas? Un petit kyste récent présente un contenu colloïde; d'autre part, à l'intérieur des kystes on voit qu'il existe une pénétration du vaisseau et du tissu myxomateux. Il y a donc deux modes de formation. » Nous croyons qu'il faut, au lieu de confondre ces deux modes, s'attacher à les distinguer, et continuer à faire du corps oviforme une végétation myxomateuse, et non une boule colloïde.

Dembowski compare sa tumeur à quelques autres; il hésite beaucoup : l'exemple de Kolaczek et de Malassez l'effraie. En ce qui concerne ce dernier auteur, Dembowski peut se rassurer : leurs tumeurs sont identiques et différentes de celles de Friedländer [1], puisque la dégénérescence hyaline ou muqueuse était limitée au stroma conjonctif, et qu'il n'existait pas de végétations myxomateuses pénétrant dans les amas cellulaires. Nous estimons donc avec Dembowski que Malassez a eu tort de dire : « Probablement Friedländer a eu affaire à de véritables cylindromes ».

On voit comme il était facile de confondre un certain nombre de tumeurs dissemblables, et certainement l'observation suivante, fort intéressante aussi, aurait passé autrefois pour du cylindrome.

Schmidt [2] parle d'un épithélioma plexiforme de la peau, avec dégénérescence hyaline, chez une femme de 76 ans. Il existait deux noyaux cancéreux à l'oreille; le tissu carcinomateux allait jusqu'au cartilage; les cordons épithéliaux partaient du *rete* de Malpighi, et s'enfonçaient profondément en

1. FRIEDLANDER, *Geschw. mit hyal. Deg. Virch. Arch.*, vol. LXVII, 1876.
2. SCHMIDT, *Beitr., zur path. Anat. de Ziegler*, vol. VIII, 1890.

revêtant le caractère tubulé de l'épithélioma. La prolifération épithéliale prenait ensuite un aspect anormal et se disposait en réseau (à cause de la propagation dans les lymphatiques). Il existait une dégénérescence hyaline « dans un ordre régulier qui donnait au néoplasme une ressemblance avec les vieilles descriptions du cylindrome. La dégénérescence accompagnait les cordons épithéliaux et les entourait d'un système homogène de cordons anastomosés, brillants, contenant dans leurs mailles l'épithélium proliféré (p. 170 »). La substance hyaline pour Schmidt provenait du tissu conjonctif entourant les vaisseaux lymphatiques pleins de cellules épithéliales, et il existait une fente de séparation entre cette substance hyaline et les cordons épithéliaux.

La question du cylindrome reste donc confuse, et les végétations myxomateuses qui caractérisent ces néoplasmes peuvent exister dans des épithéliomas et dans des sarcomes endothéliaux.

Ma tumeur était mixte : elle montrait la parenté du sarcome fasciculé et de l'endothéliome, et l'envahissement par la dégénérescence myxomateuse en faisait du cylindrome.

Le développement des cellules endothéliales, situées à la périphérie de la tumeur, et des cellules fusiformes plus centrales était simultané. Ces cellules se produisaient surtout à la surface de la dure-mère, puis elles se différenciaient. On pouvait suivre très nettement l'origine périvasculaire du sarcome ; ce n'était pas l'endothélium vasculaire, c'est-à-dire la paroi même du capillaire qui proliférait, comme semble le dire, certainement par erreur, le docteur Quénu[1]. On ne sait pas encore si l'endothélium vasculaire peut être fibro-plastique, tandis que l'on connaît fort bien la prolifération qui se passe dans le tissu conjonctif (adventitiel) du vaisseau. Nous ne pouvons mieux faire que de citer à ce propos la description classique d'Ackermann (p. 1986) : « C'est dans l'adventice du vaisseau capillaire, dit cet auteur, que se produit la néoformation des éléments fusiformes ; ils ne se distinguent pas des cellules de l'adventice normale ou s'en distinguent seulement par des di-

1. Quénu, *Loc. cit. Endothéliome.*

mensions plus grandes. On peut dire que le sarcome à cellules fusiformes est un processus de prolifération des cellules de l'adventice des capillaires néoformés. Chaque vaisseau participant à la formation sarcomateuse s'entoure de cette manière d'un manteau fibro-cellulaire et forme ainsi les faisceaux du sarcome. »

C'est également autour des vaisseaux que se produisait la transformation myxomateuse ; ceci n'étonnera pas, puisque la mucine est un élément normal du tissu conjonctif.

Nous voyons se produire autour du vaisseau le stade formatif muqueux embryonnaire, et la dégénérescence myxomateuse ou la production exagérée pathologique de la mucine est due au siège de notre néoplasme dans le tissu conjonctif lâche et aux conditions spéciales de son développement. Notre tumeur intracrânienne s'est développée dans les sacs lymphatiques situés sous la dure-mère, sous l'arachnoïde, où aboutissent les gaines adventitielles des vaisseaux cérébraux, et dans l'espace épicérébral où viennent s'ouvrir les espaces de His. On peut admettre que les troubles de circulation et la stagnation du sérum ont déterminé le gonflement de la mucine produite pendant le stade formatif muqueux embryonnaire, et accepter à ce sujet l'opinion de Köster, Recklinghausen, etc. (voir Rummler[1]), rappelée par Ackermann, qui attribue cette origine aux masses gélatineuses du myxome.

Si nous voulons classer maintenant notre cylindrome de la dure-mère, nous dirons que cette tumeur était un sarcome endothélial et fasciculé à envahissement myxomateux.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Fig. 1.

Coupe d'ensemble. Gross. 1/7e.

1. Cordons et lobules du néoplasme.
2. Substance nerveuse envahie par le néoplasme.

1. Rummler, *Thèse de Bonn.*, 1881.

Fig. 2.

Structure alvéolaire d'un lobule. Gross. 1/300e.

1. Ilots de cellules endothéliales.
2. Réticulum formé par les cellules conjonctives.
3. Substance nerveuse.
4. Cellules nerveuses.

Fig. 3.

Dégénérescence myxomateuse autour des vaisseaux. Gross. 1/150.

1. Cellules du néoplasme recouvrant les vaisseaux qui sont vus par transparence.
2. Capillaire rempli de globules sanguins et de leucocytes avec sa gaine myxomateuse.
3. Coupe d'un capillaire au centre des masses myxomateuses.
4. Boules hyalines.

Fig. 4.

Boule myxomateuse au milieu d'un lobule. Gross. 1/150.

1. Boule myxomateuse.
2. Réseau de cellules muqueuses atrophiées.
3. Granulations graisseuses, provenant de la dégénérescence des cellules endothéliales.
4. Cellules endothéliales à la surface de la boule myxomateuse.
5. Cellules du lobule.

Fig. 5.

Sarcome fasciculé. Gross. 1/150e.

1. Cellules fusiformes.
2. Boule myxomateuse.
3. Végétations myxomateuses avec granulations graisseuses, provenant de la destruction des cellules endothéliales.

IV

SUR UN CAS
D'ASSOCIATION TABETO-HYSTÉRIQUE
SUIVIE D'AUTOPSIE

TABES SUPÉRIEUR INCIPIENS, AVEC LÉSION DES NOYAUX BULBAIRES

Par MM. **Paul BLOCQ** et **J. ONANOFF**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR CHARCOT)

Le cas dont nous allons rapporter l'histoire, et qui a trait à un sujet dont l'observation et l'autopsie ont été recueillies dans le service de notre maître M. le professeur Charcot, présente un double intérêt, clinique et anatomique, non seulement par son étude propre, mais encore en raison des questions doctrinales qu'il peut contribuer à éclairer.

Au point de vue *clinique*, il s'est agi d'une de ces combinaisons de l'hystérie avec l'ataxie dont, tout dernièrement encore, M. Charcot faisait ressortir la fréquence et l'importance dans une de ses leçons[1]. Ici, on a eu affaire à une combinaison particulièrement rare, sans doute à cause de la forme spéciale affectée par le tabes, et où le rôle de l'hystérie paraissait prédominer au point de cacher presque complètement les manifestations tabétiques.

Dans ce cas il serait permis de dire que c'est le tabes qui

1. CHARCOT, *Association hystéro-tabétique. Mercredi médical*, déc. 1891.

a simulé l'hystérie, et d'opposer le « syndrome tabétique, simulateur de l'hystérie », au « syndrome hystérique, simulateur du tabes » si complètement étudié par notre ami M. Souques[1], dans sa thèse.

C'est qu'aussi, en ce qui concerne le tabes supérieur cervical, les difficultés du diagnostic de ses signes, avec ceux de l'hystérie, quand cette névrose lui est associée, seraient plus grandes encore que lorsqu'on a affaire au tabes lombaire vulgaire.

Au point de vue *anatomique*, on n'ignore pas qu'il n'existe jusqu'à présent qu'un nombre très restreint d'observations de tabes dans lesquelles il ait été donné de faire l'autopsie à une époque rapprochée du début de la maladie, et de ce fait, il est aisé de se rendre compte, en consultant le remarquable mémoire que M. Raymond[2] a récemment consacré à cette question. Ces cas sont particulièrement intéressants en ce qu'ils permettent de mieux étudier les lésions spéciales, car, dans les altérations anciennes, il est difficile de reconnaître ce qui dépend des altérations primitives et secondaires.

Notre observation contribuera déjà, pour sa part, à confirmer les notions qui paraissent établies par le travail que nous venons de citer sur la topographie des lésions spinales du tabes au début, et sur la valeur systématique de ces lésions, et leur origine centrale.

Comme elle offre, de plus, cette particularité rare de la prédominance cervicale des altérations des faisceaux postérieurs de la moelle, alors que, dans la majorité des faits publiés jusqu'ici, le maximum de la lésion résidait au niveau du segment dorso-lombaire, elle nous permettra certaines considérations.

Enfin, et c'est là un point doctrinal que nous nous réservons de faire surtout valoir, nous avons pu mettre en évidence d'une façon incontestable que les névrites des nerfs craniens, que nous avons constatées, étaient sous la dépendance d'une destruction des noyaux d'origine de ces nerfs.

1. Souques, Th. Paris, 1891.

2. Raymond, *Sur la topographie des lésions spinales du tabes au début. Revue de médecine*, 1891. t. XI, p. 2.

Nous diviserons ce travail en deux parties : dans la *première*, après l'exposé de l'observation et des résultats de l'examen microscopique, nous établirons les considérations cliniques auxquelles elle donne lieu.

La *seconde* sera consacrée aux déductions d'ordre anatomique qu'il nous a paru légitime de tirer de l'étude histologique.

I

Ainsi qu'on en jugera par la lecture de l'observation, le cas est des plus simples. Le *tabes* ne s'est pas manifesté par les signes classiques que nous sommes habitués à rencontrer, tels que : les douleurs fulgurantes, l'incoordination motrice, etc. Quant à l'*hystérie*, elle s'est installée sans grands fracas : il n'y a pas d'attaques convulsives, pas de zones hystérogènes, etc. L'évolution de la maladie a été entravée par l'immixtion d'un troisième état morbide, la *tuberculose pulmonaire*, qui a mis fin à la scène.

Observation I[1]. — C... Louis, 35 ans, palefrenier, est entré à la Salpêtrière le 18 décembre 1890, salle Bouvier, dans le service de M. le professeur Charcot.

Antécédents héréditaires. — Son *père* est mort à la suite d'une hémorragie nasale. Il était très gros, ni goutteux, ni diabétique, ni rhumatisant, mais buvait beaucoup. Sa *mère* est bien portante, pas nerveuse. Un *frère* est mort à la suite d'un saignement de nez ; un autre à la suite d'une amputation du bras, nécessitée par un accident. Un troisième est mort de tuberculose pulmonaire. Il lui reste une *sœur* bien portante qui n'est pas nerveuse.

Du côté des *ascendants paternels*, il n'y aurait rien eu chez les *grands parents*, mais deux *oncles* sont alcooliques. Du côté *maternel* le malade nie absolument tout antécédent nerveux.

Antécédents personnels. — Le malade a eu la fièvre scarlatine à l'âge de 12 ans, et c'est la seule affection dont il ait souffert pendant son enfance.

Pas de syphilis. Depuis une dizaine d'années, il fait peut-être un peu abus du vin (2 litres à 2 litres et demi par jour, pas régulièrement tous les jours).

Début et marche. — Jusqu'en octobre 1888, il n'a donc eu aucune

1. Observation prise par M. G. Guinon, que nous remercions de l'obligeance avec laquelle il nous l'a communiquée.

maladie. Le 9 octobre 1888, il reçoit sur le côté droit de la tête, vers la queue du sourcil, un coup de pied de cheval. Il tombe sans connaissance, et ne revient à lui qu'une heure et demie après l'accident. Sauf des cauchemars à caractère professionnel dans lesquels il rêve d'accidents de chevaux analogues au sien, il ne ressent aucun trouble intellectuel, ni aucune gêne physique à la suite de cet accident, et la plaie du front était déjà cicatrisée, lorsqu'un mois et demi après sa perte de connaissance, il s'aperçoit que ses yeux sont *tournés en dehors* et son front comme glacé. Il continue néanmoins son travail pendant un mois.

Cependant, sa vue commence à baisser, et des céphalalgies fréquentes, jointes à une grande faiblesse (il dit avoir maigri à cette époque d'une douzaine de livres), l'obligent à entrer à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le professeur Proust. — Il y séjourne deux mois environ, puis en sort, fort peu amélioré, en avril 1889.

En septembre 1889, il fut pris, sans cause appréciable, d'une douleur dans l'épaule droite qui persista trois ou quatre jours, puis un matin il se réveilla avec une monoplégie incomplète du membre supérieur droit. Il entra alors dans le service de M. Debove, qui constata, outre les signes précédents, une parésie de ce membre avec anesthésie s'étendant sur l'épaule et s'y terminant brusquement par une ligne circulaire.



Fig. 1.

Il fut reçu alors, en décembre 1890, dans le service de M. Charcot.

État actuel. — Parésie du bras droit et de la main. Au dynamomètre, la main droite donne 20 kilogrammes, la main gauche 30 kilogrammes.

Sensibilité : Au tact (frôlement) abolie à toute la partie supérieure de la face, depuis les commissures labiales (voir le schéma). Abolie de même sur toute l'étendue du membre supérieur droit et à la partie du thorax qui correspond aux insertions du muscle grand pectoral droit. En arrière, anesthésie au tact sur la partie qui correspond à la moitié supérieure du trapèze (côté droit).

A la douleur. Analgésie à la partie supérieure de la face, depuis les commissures. Analgésie à la partie supérieure du trapèze (voir le schéma). La sensibilité conjonctivale et cornéenne est perdue. Le *sens musculaire* est conservé.

Le réflexe pharyngien est aboli à droite. Pour le *goût*, la perception est plus lente à gauche qu'à droite. L'*odorat* et l'*ouïe* sont indemnes.

Vue. — Examens pratiqués par M. Parinaud.

8 *décembre* 1890. — Double strabisme interne par *paralysie des deux troisièmes paires* intéressant les muscles moteurs du globe. La paralysie est absolue. Les mouvements d'adduction, d'élévation et d'abaissement sont nuls dans les deux yeux. Les muscles droits externes se contractent.

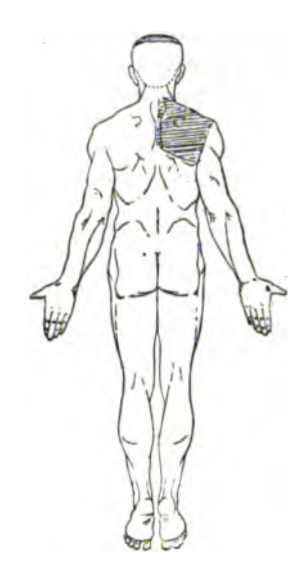


Fig. 2.

Les *pupilles* sont égales, légèrement rétrécies et ne réagissent pas à la lumière. Paralysie de l'accommodation sur les deux yeux.

Rétrécissement double du champ visuel à 50° dans l'œil droit, à 40° dans l'œil gauche. Pas de dsychromatopsie.

V = O. D. $\frac{1}{3}$; O. G. $\frac{1}{3}$. Pas de lésion du fond de l'œil.

17 *décembre* 1890. — Pas de dyschromatopsie. Pupilles modérément contractées ne réagissant pas à la lumière.

Paralysie des deux troisièmes paires respectant plus ou moins le releveur de la paupière.

La pupille, légèrement contractée, ne réagit ni à la lumière, ni à l'accommodation. Les releveurs sont intacts. Rétrécissement du champ visuel à 50° à gauche, à 40° à droite.

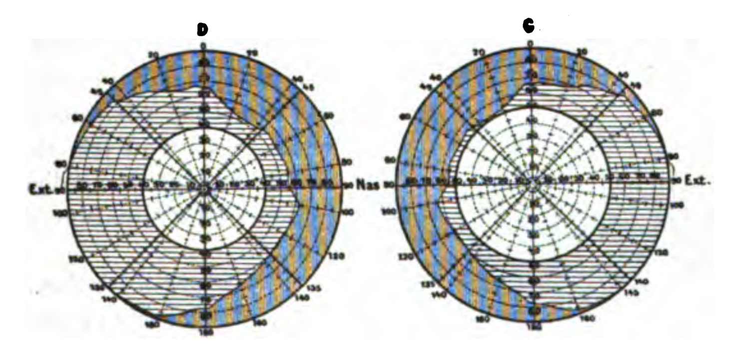


Fig. 3.

24 *décembre* 1890. — Mêmes symptômes; pas de polyopie monoculaire.

28 *février* 1891. — L'œil du côté droit paraît plus petit que du côté gauche, par suite d'une demi-occlusion de l'œil par moments.

Le sujet est faible, cachectique, a des sueurs nocturnes, et présente les signes physiques d'une tuberculose pulmonaire assez avancée.

Examen du malade pendant son sommeil (26 février 1891). — Le malade, ayant déclaré qu'il ne dormait pas d'ordinaire avant une heure très avancée de la nuit, prend ce soir en se couchant, à 8 heures, 4 grammes de chloral.

A 9 heures et demie on le trouve dans l'état suivant : il dort d'un sommeil profond et normal; son visage n'a pas d'expression particulière. Le sourcil droit est un peu plus abaissé que le gauche. Les paupières sont entièrement closes, sans frémissements, sans secousses d'aucune sorte : le doigt, promené sur leur surface, ne perçoit aucune résistance anormale, et ne réveille aucune contraction.

Cette exploration faite, on lui ouvre successivement chacun des deux yeux sans la moindre résistance, et sans le réveiller. Les pupilles apparaissent très dilatées, et ne réagissent pas à la lumière d'une bougie approchée de ses yeux; elles occupent toujours la même place, c'est-à-dire que les deux yeux sont en strabisme externe permanent et au même degré qu'à l'état de veille.

Après cet examen on réveille le malade; aussitôt ses pupilles reprennent leurs dimensions habituelles, mais les yeux toujours en strabisme externe ne changent pas de place. Les sourcils et les fentes palpébrales, ont les mêmes dimensions qu'à l'état diurne.

Ultérieurement, la situation du malade ne s'est pas modifiée au point de vue des manifestations nerveuses, mais les signes de la tuberculose pulmonaire ont progressé, l'hecticité est survenue, et le malade y a succombé le 24 mars 1891.

Autopsie. — Pratiquée le 25 mars 1891, trente heures après la mort.

Les yeux sont demeurés déviés en strabisme externe, et si, saisissant un pli de la conjonctive à l'aide d'une pince, on les remet en position normale, dès qu'on les abandonne ils reprennent d'eux-mêmes leur situation première.

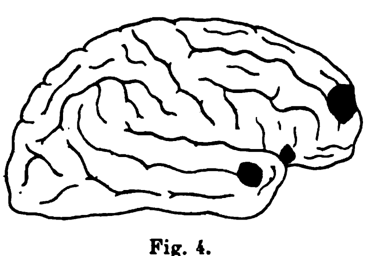


Fig. 4.

Ouverture du crâne. — On constate, sur la convexité de l'hémisphère droit, trois petits foyers de ramollissement jaune ocre formant des cavités peu profondes, et siégeant sur la partie antérieure du lobe frontal et du lobe temporal, aux endroits figurés sur le schéma.

La pie-mère médullaire est très pigmentée, on ne constate

pas d'anomalie notable à l'examen, à l'état frais, de la moelle et du bulbe.

Les muscles et les nerfs des yeux ont été disséqués avec soin ; les muscles droits externes ont une couleur un peu jaunâtre, qui se distingue de celle des autres muscles (droit interne, droit supérieur) de l'œil.

Ouverture du thorax. — Poumons farcis de tubercules, du sommet à la base, à tous leurs degrés d'évolution. Cavernules et cavernes aux sommets, cœur flasque, de couleur feuille-morte. Traces d'endocardite.

Examen microscopique. — On a prélevé, pour l'examen, après durcissement : la moelle épinière et les racines rachidiennes, le bulbe, le cerveau, ainsi que les nerfs et les muscles de l'œil.

A. — TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS.

Moelle épinière. — La moelle a été durcie dans la liqueur de Müller, et le durcissement complété par la celloïdine. Des coupes en ont été pratiquées dans les diverses régions : lombaire, lombaire supérieure, dorsale moyenne et supérieure cervicale et cervicale supérieure. Ces coupes ont été colorées par la méthode de Weigert et de Pal, par le picrocarmin, le carmin boracique et l'hématoxyline de Grenacher.

Région lombaire. — On ne trouve qu'un point très li… régulièrement ovalaire dans le centre du cordon de Goll, qui paraisse différer du reste, des faisceaux postérieurs, par sa coloration un peu plus foncée, et par une abondance plus grande de noyaux. Les autres parties de la moelle sont normales.

Région dorsale. — La lésion caractéristique du tabes se montre dès la huitième paire dorsale, où e… sous forme de deux petites languettes siégeant dans la partie la plus exte…

dach, presque immédiatement accolées aux cornes postérieures, et dont l'une, celle de droite, est beaucoup plus



Fig. 6.

accusée que celle de gauche. Les languettes n'atteignent pas en avant la commissure postérieure ; la lésion est également nette sur les coupes colorées à l'aide des divers réactifs.

Ces deux petites bandes sont incluses dans les faisceaux de Burdach. En avant, elles sont séparées de la commissure grise par une bandelette de tissu sain ; en arrière, elles vont en s'atténuant jusqu'à la partie périphérique contiguë à la pie-mère. En dehors, elles sont séparées de la corne grise par une très mince bande de tissu sain. En dedans, leur limite est séparée de la cloison latérale postérieure par une bande très étroite. Les autres parties de la moelle sont indemnes (voir fig. 6).

Renflement cervical. — La lésion atteint ici un développement très manifeste, prédominant toujours à droite. Elle reste cantonnée dans les faisceaux de Burdach, mais en s'approchant plus de la cloison latérale postérieure. Les zones sclérosées ont un aspect assez particulier ; elles présentent un renflement antérieur, une partie moyenne rétrécie, et une p tiepostérieure triar ement élargie. C' t de la coupe l 'une pa- Le ren- arrondi mmis- r une tissu eure élargie se confond avec la zone de

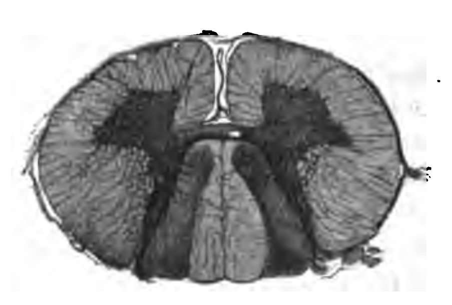


Fig. 7.

la bande sclérosée est séparée de la e relativement large de substan ce

blanche intacte. A la partie interne, sa limite se confond avec la cloison postéro-latérale. Les autres parties de la moelle sont normales.

Région cervicale supérieure. — La lésion arrive ici à son maximum de développement, tout en restant cantonnée dans les faisceaux de Burdach. L'asymétrie déjà signalée entre les deux bandes de sclérose de droite et de gauche est encore plus facile à apprécier ; la bande de sclérose droite est notablement plus accusée que sa symétrique et elle présente à ce niveau un dédoublement dans ses deux tiers antérieurs. La bande de sclérose, en effet, conserve la forme, l'aspect et les limites qu'elle avait dans le renflement cervical ; mais, à droite, une mince bande de sclérose, séparée de sa congénère par un peu de tissu sain, semble s'être surajoutée à la première. Cette seconde bande est contiguë à la corne, en avant, dans une très petite étendue, mais s'en écarte à sa partie postérieure. Les autres parties sont normales (voir fig. 8).



Fig. 8.

Bulbe. Entre-croisement des pyramides motrices. — Ici les zones sclérosées se voient encore occupant symétriquement des deux côtés les faisceaux de Burdach (cordons cunéiformes). A droite, il existe deux bandes sclérosées nettement séparées l'une de l'autre par du tissu sain. A gauche, on voit également une séparation en deux de la bande unique, mais seulement dans ses deux tiers postérieurs. La sclérose affleure ici par sa partie antérieure à la substance grise centrale, et atteint la péri-



Fig. 9.

phérie du bulbe en arrière. Les autres faisceaux et les cordons grêles, notamment, ne sont pas intéressés (voir fig. 9).

Entre-croisement des pyramides sensitives. — A ce niveau, on reconnaît les deux tractus sclérosés plus ou moins symétriques, bien que plus accentués à droite ; ils sont dédoublés l'un et l'autre et situés de chaque côté du noyau des corps restiformes, duquel ils semblent se détacher par leur partie antérieure (voir fig. 10).



Fig. 10.

Dans la partie des cordons postérieurs déjà entrecroisés, on ne peut plus déceler d'apparence de sclérose.

Région moyenne des olives. — Il n'y a plus de trace de sclérose des faisceaux de Burdach. Les pyramides sensitives ne présentent rien d'anormal.

Noyau du trijumeau. Racine bulbaire ou ascendante. — Nous avons suivi dans tout son trajet intra-bulbaire cette racine qui coiffe, comme on sait, la substance gélatineuse, laquelle est regardée comme l'un des noyaux sensitifs d'origine du nerf.

A la partie inférieure et moyenne du bulbe, cette racine est dégénérée. Ainsi, dans les préparations colorées par la méthode de Weigert, alors qu'on voit sur un bulbe normal que la tête gélatineuse est séparée des fibres zonales par un ruban noir correspondant à la coupe de cette racine, sur nos préparations, la tête paraît se confondre avec la région périphérique, par suite de la décoloration des fibres de la racine. Sur des coupes colorées au carmin, la région correspondante se fait remarquer par la raréfaction des tubes nerveux.

Quant aux cellules du noyau lui-même, elles sont évidemment beaucoup moins nombreuses dans toute la hauteur de la colonne et, pour la plupart, diminuées de volume et déformées.

Racine moyenne. — Les fibres sont également dégénérées,

mais suivies, depuis leur émergence, elles sont beaucoup plus atteintes dès qu'elles sont extérieures, que dans leur trajet intra-bulbaire. Le locus cœruleus ne paraît pas affecté.

Racine supérieure. — Le pédoncule cérébelleux supérieur contient quelques fibres dégénérées.

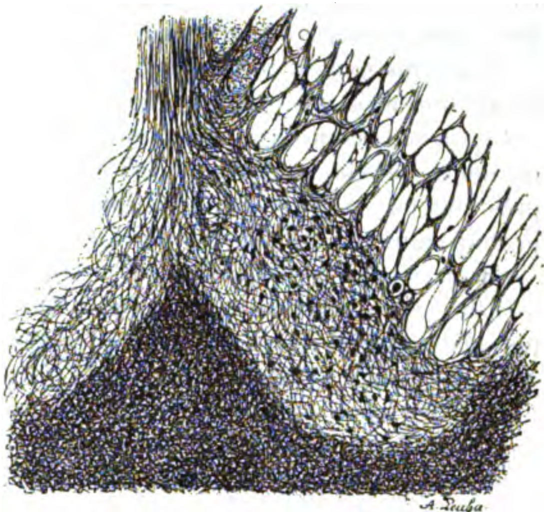


Fig. 12. — Noyau normal du moteur oculaire commun.

Région pédonculaire. Noyaux du moteur oculaire commun. — Les noyaux, examinés

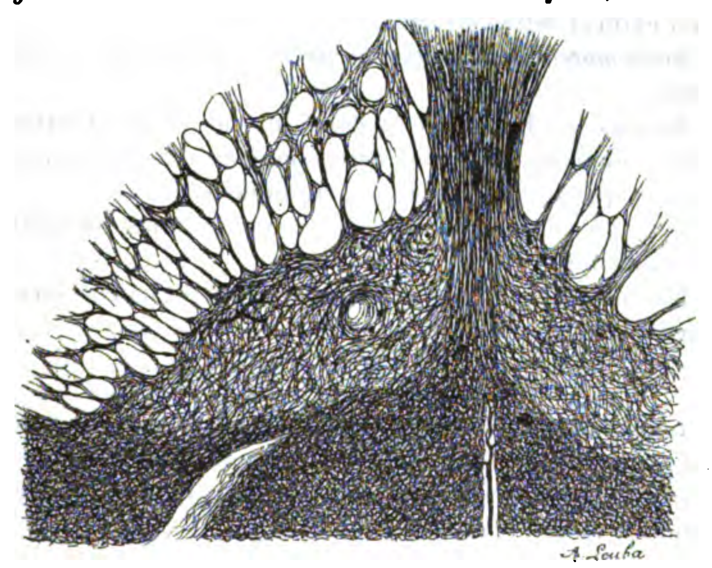


Fig. 11. — Noyau atrophié du moteur oculaire commun.

par comparaison avec des noyaux sains, sont très nettement

atrophiés, quelque soit le procédé de coloration employé (M. Pal et Weigert, picro-carmin, carmin lithiné, hématoxyline, bleu de méthylène, fuchsine).

La forme ovoïde que revêt l'ensemble des cellules qui les composent n'est plus reconnaissable. La place qu'elles occupent normalement n'est plus remplie que par quelques rares éléments, dont on peut compter ceux qui sont demeurés à peu près intacts. Les autres cellules sont remplacées par des blocs protoplasmiques, ou par des éléments altérés (voir fig. 12).

Racines : *Racines sensitives extra-bulbaires du trijumeau.* — Elles sont réduites à des gaînes de Schwann vides, au milieu desquelles on ne distingue que très peu de tubes nerveux. *La racine motrice est normale.*

Racines extra-bulbaires et nerfs moteurs oculaires communs. — Ils sont complètement dégénérés, et les fibres sont réduites également à des faisceaux de gaines, où on ne compte que de très rares fibres à myéline, tant à l'émergence des nerfs au niveau des pédoncules que dans les rameaux intra-musculaires. Il existe néanmoins une différence dans les lésions du trajet extra et intra-bulbaire.

Nerfs moteurs oculaires externes et nerfs optiques. — Sont sains.

Muscles. — Les muscles droit interne et droit externe (gauche et droit) ont été examinés tant sur des coupes transversales que sur des coupes longitudinales.

Les muscles droits internes sont atrophiés en totalité des deux côtés.

Les muscles droits externes ne présentent pas de lésions appréciables.

B. — NATURE DES LÉSIONS.

Lésions des cordons postérieurs. — Tant dans la moelle (f. de Burdach) que dans le bulbe (f. cunéiformes), la lésion est constituée par une raréfaction des tubes nerveux et par du tissu de sclérose de nouvelle formation.

La sclérose n'est pas d'origine vasculaire, car les parois des vaisseaux ne sont pas augmentées d'épaisseur, en général, et les tractus scléreux n'affectent aucuns rapports avec eux. On

ne constate pas non plus que les travées pie-mériennes soient épaissies au niveau de la lésion.

Les tubes nerveux sont diminués de nombre, séparés les uns des autres par le tissu nouveau, qui prend la place de ceux qui ont disparu. Dans plusieurs endroits on ne trouve pas de tubes nerveux, bien que la place que ceux-ci occupaient reste marquée par des sortes d'alvéoles. Un grand nombre de cylindraxes sont augmentés notablement de volume.

Le tissu scléreux n'englobe pas les tubes par masses, mais forme une gaine épaissie à chacun d'eux. Sclérose non insulaire, mais péritubulaire.

Bien que les leucocytes soient plus abondants que normalement, ils ne se voient pas en masses très considérables dans le tissu malade.

Les vaisseaux ne présentent pas de sclérose évidente ; bien que certains d'entre eux offrent des parois épaissies, il en est d'autres, plus nombreux encore, et d'où partent des travées, qui conservent des tuniques normales quoiqu'ils soient situés au cœur même de la lésion.

Racines rachidiennes. — Sont normales.

Nerfs. — Il s'agit de névrite dégénérative très avancée, tant pour la racine du trijumeau que pour les moteurs oculaires communs.

Il n'existe plus de myéline, sauf sur quelques unités, qui sont intactes. On ne voit pas en réalité de fragmentation de la myéline. Ou bien le tube est indemne (mais sur une coupe transversale on peut presque compter ceux qui persistent), ou bien il est réduit à la gaine de Schwann.

Les racines du nerf moteur oculaire commun présentent deux apparences différentes dans leur trajet intra-pédonculaire et extra-pédonculaire.

La portion intra-pédonculaire, quoique dégénérée, n'offre pas de prolifération nucléaire notable. De même, mais dans une très petite partie de son trajet, à l'émergence des pédoncules, elle conserve ce caractère, bien que déjà hors du bulbe, et déjà pourvue par suite de la gaine de Schwann. Cette petite portion contraste avec le reste du nerf qui, lui, se fait remarquer au contraire par une prolifération nucléaire excessive.

Cette abondance de noyaux commence à se produire à 1 millimètre à peine après l'émergence du nerf.

Noyaux. — Les lésions sont plus aisément constatables sur les noyaux du moteur oculaire commun. Outre la diminution des cellules, on note qu'il en est peu, parmi celles qui restent, qui aient conservé leur noyau et leurs prolongements. Pour la plupart elles sont atrophiées et réduites à de petits blocs protoplasmiques de dimensions variables et amorphes. La région nucléaire est aussi plus riche en leucocytes. On n'y remarque pas de lésions vasculaires notables.

Muscles. — Sur les coupes transversales des muscles droits internes, il existe dans tout le champ de la préparation une prolifération nucléaire excessive. Les fibres ont perdu leur forme et leur striation. Elles sont réduites à de minces boudins remplis de noyaux, et présentent d'une façon caractéristique les lésions que l'on observe dans les muscles à la suite de la section de leurs nerfs. Les lésions que nous avons observées sur le muscle droit interne (de chaque œil) en particulier, sont généralisées et égales dans toutes les parties de ce muscle. Les nerfs musculaires sont, eux aussi, complètement dégénérés, et ne se reconnaissent qu'à leur forme générale.

Il est aisé de se rendre compte, en se reportant aux détails de l'observation clinique, de quelles difficultés était entouré le diagnostic du cas.

Il semblait bien tout d'abord que l'hystérie fût en cause, et fût en cause seule. Et de fait, c'est à ce diagnostic que s'arrêta en premier lieu M. le Pr Debove, qui eut ce malade dans son service, et le présenta à la Société médicale des hôpitaux [1].

Cet auteur pensait que la paralysie du nerf moteur oculaire commun était d'origine hystérique, non pas seulement à cause de son étiologie traumatique, mais encore en raison de l'anesthésie cutanée de la face et du rétrécissement du champ visuel que présentait le malade.

Voici, au reste, les considérations développées à ce sujet par M. Debove : « Il nous semble, disait-il, qu'une pareille anesthésie jointe à l'existence du rétrécissement considérable

1. Séance du 12 décembre 1890.

du champ visuel suffit à caractériser l'hystérie. Si cependant il restait quelque doute, ce doute serait levé par un accident survenu il y a deux mois et demi : il fut pris, sans cause appréciable, d'une douleur dans l'épaule droite qui persista trois ou quatre jours, puis un matin il se réveilla avec une monoplégie incomplète du membre supérieur droit. Aujourd'hui nous constatons que ce membre est atteint de parésie et qu'il est absolument anesthésique ; cette anesthésie s'étend sur 'épaule, et se termine brusquement par une ligne où la sensibilité est normale. Les caractères de cette paralysie nous paraissent indéniables, et viennent, selon nous, mettre en évidence la nature hystérique des accidents oculaires. »

Toutefois M. Babinski, au cours de la même séance, formula des réserves.

L'hypothèse émise par M. Debove, disait-il, était très vraisemblable : « Toutefois, rien ne prouve qu'il ne s'agisse pas d'une simple coïncidence, et que la paralysie du nerf moteur oculaire commun ne relève pas d'une autre cause que de l'hystéro-traumatisme ».

Étant donnée, en effet, cette paralysie de la troisième paire, persistant depuis un temps relativement long sans s'accompagner d'aucun phénomène tabétique, et compliquée d'une part d'un rétrécissement double du champ visuel, d'autre part d'anesthésie de la face, suivie enfin d'une parésie avec anesthésie du membre supérieur, tous symptômes survenus brusquement — au dire du malade, — le diagnostic formulé par M. Debove paraissait s'imposer.

Cependant, tout en reconnaissant le bien fondé de ces considérations, M. le Pr Charcot n'en fit pas moins certaines réserves lorsqu'il examina ce malade. Tout d'abord, bien qu'en admettant la présence de l'hystérie chez le sujet, il pensait que la déviation des yeux, en supposant qu'elle fût une manifestation de la névrose, devrait plutôt être rapportée à un spasme. C'est dans le but de se renseigner sur l'état de la musculature des yeux que l'on observa le malade pendant le sommeil provoqué à l'aide du chloral. Or, on put constater que le strabisme divergent n'était pas modifié dans cet état. Aussi ses réserves s'augmentèrent-elles d'autant, surtout

quand il fut établi que les réactions pupillaires faisaient défaut, tant à l'accommodation qu'à la lumière.

En somme, si l'on voulait faire le départ des signes qui, combinés en quelque sorte, pourraient être dissociés et rattachés aux deux affections originelles, on trouverait, d'une part pour l'*hystérie :* le rétrécissement du champ visuel et la parésie du bras ; d'autre part pour le *tabes :* la paralysie double de la troisième paire et l'anesthésie de la face.

Nous reviendrons maintenant en particulier sur les divers points de l'observation qui nous paraissent mériter d'être mis en relief.

L'étiologie est intéressante à plus d'un titre. Ainsi que le fait remarquer M. Charcot, C... est israélite, et il y a là pour l'hystérie et les névroses en particulier une prédisposition de race. Parmi les hystériques hommes de la Salpêtrière, il y en a, du moins, un cinquième à peu près qui appartiennent au judaïsme.

On peut noter aussi que l'on rencontre dans la famille de C... l'hémophilie, à laquelle la race juive est spécialement prédisposée.

Mais il y a encore autre chose chez C... : le père et deux oncles paternels ont été alcooliques ; or, selon l'expression de M. Charcot, « chaque goutte de liqueur séminale d'un alcoolique contient en germes la famille neuropathique tout entière ».

Ajoutons que le malade n'a pas été syphilitique, et que le traumatisme a joué incontestablement le rôle d'agent provocateur. On sait, du reste, que l'influence du traumatisme est incontestable tant pour les déterminations locales de la névrose que pour celles du tabes. C'est là un point qui a été mis hors de doute par les recherches de Schultz, de L. H. Petit, de Charcot et Vulpian.

L'autopsie a démontré d'une façon incontestable que la paralysie des yeux était de nature organique, et non hystérique, et il n'y a pas lieu d'y insister plus, car les cas de paralysie de la troisième paire ne sont pas rares, tant s'en faut, au début ou au cours du tabes.

Mais il est un autre phénomène qui nous paraît mériter d'être relevé dans l'observation, car nous serions tentés de lui attribuer une certaine importance. On a vu que

les pupilles de C... restaient constamment dans un état de moyenne contraction, et qu'elles ne présentaient aucun mouvement ni pour le réflexe lumineux, ni pour l'accommodation. Or, au cours de l'examen qui fut pratiqué par M. Souques pendant le sommeil du malade, il fut noté expressément que les pupilles étaient *très dilatées :* en approchant une lumière des yeux — sans réveiller le sujet — les pupilles restèrent dilatées. Mais, dès que le malade fut éveillé, les pupilles reprirent les dimensions qu'elles avaient à l'état de veille, soit celles de moyenne contraction.

Il paraîtrait donc hors de doute, d'après cela, que, en outre des mouvements provoqués par le réflexe lumineux, et par l'accommodation, les pupilles sont susceptibles de présenter des variations sous l'influence de l'*état* de *veille* et de *sommeil*. A notre connaissance, ce fait, qui demanderait à être confirmé, car l'observation, bien que formelle à cet égard, n'a pas été dirigée ni renouvelée dans ce sens, n'aurait pas encore été mentionné. Étant donnée la dégénération du nerf moteur oculaire commun qui existait chez le malade, nous admettrions volontiers que ces variations de la pupille, déterminées par le sommeil, pussent dépendre de phénomènes vasculaires.

Le *masque anesthésique* qu'accusait notre malade est un exemple caractéristique de ce syndrome, décrit pour la première fois par M. Charcot sous le nom de *masque tabétique*.

Il s'agit là d'un symptôme relativement rare appartenant presque spécialement à ce qu'on a appelé le *tabes bulbaire*, et que M. Miliotti, s'inspirant de l'enseignement de notre maître, et s'appuyant sur des observations recueillies à la Salpêtrière, a bien étudié dans son livre[1]. Le masque tabétique est caractérisé par des troubles divers de la sensibilité subjective — fourmillements, tiraillements, sensation de froid — s'accompagnant, objectivement, soit d'hyperesthésie, soit de dysesthésie, soit d'anesthésie de la face, respectant en général le menton. De plus, il s'y joint souvent d'autres phénomènes dépendant de lésions des nerfs craniens ou de leurs centres. Ce syndrome appartient exceptionnellement au tabes com-

1. Miliotti, *Della tabe dorsale*. Milan, 1887, p. 185.

mun confirmé, mais plutôt au tabes fruste; il est rarement lié au tabes lombo-dorsal, il s'observe de préférence dans le tabes bulbaire.

On voit par là que notre cas rentre tout à fait dans la description de l'auteur italien. L'une des observations relatées par Miliotti est du reste presque complètement analogue à la nôtre.

Obs. II. — Malade de la consultation externe de la Salpêtrière, examiné le 15 décembre 1883. — K. âgé de 44 ans. Sans antécédents héréditaires. Non syphilitique; au milieu de décembre 1882, il fut renversé par une voiture et reçut un coup violent à la partie postérieure du crâne. Il reste cinq ou six jours au lit, puis reprend ses occupations, quand au bout d'un mois il commence à ressentir des douleurs fulgurantes dans les membres supérieurs et dans le tronc. État actuel : paralysie du moteur oculaire commun, faible à droite plus intense à gauche. Diplopie, myosis, salivation, toux nerveuse canine. De plus, il a le masque tabétique; il sent comme une espèce de chatouillement dans toute sa face, avec diminution assez forte de la sensibilité de la peau de la face et perte de l'odorat et du goût. Marche bonne, chancelle un peu. Abolition du réflexe rotulien. Urine bien.

Malgré qu'à l'autopsie nous ayons constaté une dégénération presque complète de la grosse racine du trijumeau, à laquelle se rapportait sans conteste l'anesthésie de la face en question, il ne s'est produit aucun *trouble trophique* de l'œil ni de ses annexes. Nous n'avons pas pu, il est vrai, examiner le trijumeau, à partir du ganglion de Gasser, mais ce signe négatif permet en tout état de cause de supposer une relative intégrité de ce ganglion.

En somme, pour ne considérer que le côté tabétique de cette histoire clinique, il s'est agi d'un cas de tabes fruste, cervical et bulbaire. Sa symptomatologie diffère à bien des égards de celle du tabes vulgaire, à prédominance lombaire habituelle : on s'explique par la localisation des lésions l'absence de signes du côté de la moitié inférieure du corps. C'est là une forme de tabes qui, pour rare qu'elle soit, paraît cliniquement tout à fait distincte.

II

On a vu que les lésions occupaient dans *la moelle* la région cervicale tout entière et les deux tiers supérieurs de la région

dorsale, offrant leur maximum d'intensité dans la région cervicale supérieure, et allant en s'atténuant de haut en bas, présentant enfin dans les cordons postérieurs une extension plus grande à droite qu'à gauche.

La lésion était très exactement localisée dans cette zone moyenne des cordons postérieurs (faisceaux de Burdach) déjà désignée autrefois par Charcot et Pierret sous le nom de bandelettes externes, n'empiétant ni sur le cordon de Goll en dedans, ni sur la zone marginale des cornes postérieures en dehors. Elle s'atténuait de plus dans la partie postérieure et périphérique, même dans les régions où elle atteignait son maximum d'intensité. Enfin, fait important, les racines spinales postérieures étaient indemnes.

A tous égards notre cas est donc absolument analogue à celui de *tabes incipiens* que vient de publier M. Raymond[1]; aussi nous permet-il de confirmer de point en point les conclusions émises par cet observateur distingué dans le travail en question, conclusions que nous ne pouvons mieux faire que de reproduire, soit : que les lésions spinales du *tabes dorsalis* vrai peuvent exister indépendamment de toute altération des méninges et des racines postérieures; qu'au début de la maladie, la topographie de ces lésions spinales, quoique sujette à des variations individuelles, présente cependant une assez grande uniformité; que le *tabes dorsalis* vrai est une affection systématique des centres nerveux, dans le sens attribué à ces mots par Flechsig.

Nous noterons toutefois une particularité dans la disposition de la sclérose spinale que nous avons observée dans notre cas, et qui n'a pas été signalée dans les observations analogues; nous voulons parler de cette sorte de dédoublement de la bande scléreuse des faisceaux de Burdach dont les figures rendent bien compte (voir fig. 7, 8, 9 et 10).

De chaque côté, la lésion se montrait dès le renflement cervical sous l'apparence de deux petites bandelettes séparées par une mince languette de tissu sain. Cette séparation s'accentuait de plus en plus, au fur et à mesure que l'on se rap-

1. Raymond, *loco citato*.

prochait du bulbe, et là, au niveau de l'apparition du noyau du corps restiforme, chacune des deux languettes scléreuses était alors complètement séparée de l'autre par ce noyau gris. Il paraît certain, d'après cela, que la raison d'être de cette disposition géminée de la sclérose dans la moelle est la même que celle qui préside à cette séparation dans le bulbe.

De même que dans un des cas rapportés par Miliotti (obs. IV) ayant trait à un malade qui avait présenté le masque facial, et à l'autopsie duquel on trouva de la sclérose de la tête de la corne postérieure et de la racine ascendante du trijumeau, nous avons pu constater, nous aussi, des lésions du noyau sensitif et de la grosse racine du nerf de la 5e paire, auxquelles il est légitime de rapporter l'anesthésie faciale.

Il nous reste à expliquer la façon dont nous paraît devoir être interprétée la différence que nous avons constatée entre l'aspect de la partie périphérique et de la partie intra-bulbaire des nerfs craniens dégénérés.

L'intensité de l'altération des nerfs périphériques suggère l'idée que le point de départ de la détermination morbide porte plutôt sur un point du trajet nerveux lui-même. En effet, d'une façon générale, la lésion est plus marquée à mesure qu'on s'éloigne du noyau d'origine : aussi, *a priori* du moins, et sans plus ample raisonnement, serait-on tenté de supposer que l'origine de la lésion siège au point où celle-ci offre son maximum d'intensité. On verra qu'il n'y a là qu'une apparence, et, à cet égard, notre observation fournit des éléments d'appréciation suffisants pour élucider jusqu'à un certain point la pathogénie de toute une catégorie de névrites périphériques spéciales.

Les considérations qui vont suivre s'appliquent exclusivement à ce qui concerne les altérations que nous avons observées sur les nerfs moteurs oculaires communs et leurs noyaux.

Nous avons vu que ces deux nerfs, dans leur trajet extra-pédonculaire, ne contenaient plus que quelques rares fibres intactes, dont le nombre devenait plus appréciable dans leur trajet intra-pédonculaire, soit du point d'émergence des nerfs à leurs noyaux.

Les noyaux eux-mêmes n'étaient plus représentés que par

de rares cellules ayant conservé leur morphologie normale. Il existait, en outre, des cellules, en assez grand nombre, dont l'altération variait depuis la simple diminution du nombre de leurs prolongements, jusqu'à la perte presque complète de leur apparence normale. Beaucoup enfin avaient disparu, ou n'étaient plus reconnaissables que par la persistance d'un espace les ayant contenues, et occupé par des débris protoplasmiques où on distinguait parfois des débris nucléolaires.

Cette diminution si considérable des cellules nerveuses normales contrastait avec la présence d'un nombre fort appréciable de filets nerveux intra-bulbaires qu'on pouvait suivre jusqu'au sein du noyau altéré. Il semblait incontestable que le nombre des cellules demeurées saines (une ou deux par préparation) ne pouvait suffire à fournir la totalité des fibres émanant du noyau, même en considérant que les fibres convergent vers leur point d'origine et que par conséquent leur nombre paraît toujours, sur une préparation, supérieur à celui des cellules.

L'appréciation approximative du nombre des cellules normales comparativement avec celui des fibres nerveuses intactes du nerf dans son trajet intra-pédonculaire, donne nécessairement l'idée que seuls les cylindraxes restés intacts dans le trajet périphérique proviennent des cellules normales persistantes. D'un autre côté on est également forcé d'admettre que le grand nombre de fibres nerveuses intra-pédonculaires intactes tirent leur origine des cellules plus ou moins profondément altérées. Il est donc indubitable, à notre avis, qu'il existe un degré d'altération morphologique des cellules facilement appréciable au microscope, qui est néanmoins compatible avec la persistance du cylindraxe des filets nerveux.

Il nous reste un point très important à élucider : Quels sont les rapports qu'affectent entre elles les lésions, des cellules nerveuses des noyaux du moteur oculaire commun, des filets intra-pédonculaires, et des fibres périphériques de ces nerfs?

Tout d'abord, est-il admissible que la lésion des noyaux soit secondaire à celle des nerfs périphériques qui en émanent?

Certainement non. Il faudrait admettre, en effet, selon cette hypothèse, qu'une lésion du nerf moteur datant de deux

ans aurait produit une atrophie secondaire de son noyau par le mécanisme de l'inertie fonctionnelle, ce qui se conçoit peu. Ou bien, on supposerait une névrite ascendante qui se serait propagée de proche en proche jusqu'au noyau. Mais, alors, on expliquerait difficilement l'existence de ces nombreuses fibres intra-pédonculaires intactes, car nous ne connaissons ni faits cliniques avec autopsie, ni faits expérimentaux où une lésion périphérique des nerfs moteurs réalise cette particularité objective de notre observation.

Il y a donc lieu d'admettre que la lésion nucléaire ne s'est pas produite en conséquence de celle de son nerf périphérique.

Mais, si l'altération du noyau n'est pas, et nous venons de le démontrer, sous la dépendance de la lésion périphérique, ces deux lésions ne seraient-elles pas plus ou moins indépendantes, ou, autrement, relativement autonomes? On a dit à cet égard que, le tabes étant une maladie du système nerveux tout entier, il était concevable qu'au défaut de nutrition des centres pût correspondre parallèlement une atteinte des parties périphériques. Ce n'est là qu'une conception purement hypothétique.

C'est donc, qu'il s'agirait d'une lésion nucléaire primitive ayant entraîné la dégénération secondaire du nerf périphérique. Nous montrerons que l'apparence de la lésion est, en effet, en parfait accord avec cette manière de voir.

Lorsque la lésion destructive d'un noyau prive les filets nerveux qui en émanent de leur centre trophique, il se produit une dégénération dont le processus diffère selon qu'il s'agit de la partie périphérique ou de la partie centrale de ces filets.

Dans les nerfs périphériques, nous rappellerons que la dégénération wallérienne n'est pas un processus d'atrophie simple des éléments constitutifs de la fibre nerveuse, ainsi que l'ont établi les recherches de M. Ranvier. Privés de leur centre trophique, le cylindraxe ainsi que la gaine de myéline ne disparaissent pas par la digestion dans les liquides ambiants, mais sont l'un et l'autre absorbés par le protoplasma proliféré qui les englobe.

Pour comprendre le mode de dégénération des fibres centrales, il importe au préalable de ne pas oublier que les fibres

à myéline des centres quelles qu'elles soient : fibres de projection ou d'association, fibres intra-bulbaires émanant des noyaux sensitifs ou moteurs, ont la même structure fondamentale. Les cylindraxes sont entourés d'une gaine continue de myéline, et ne présentent ni étranglements annulaires, ni gaines de Schwann appréciables; le protoplasma qui entoure la myéline y est, de plus, peu abondant et pauvre en noyaux.

Le caractère particulier de la dégénération de ces fibres est, en effet, la conséquence de cette structure. Lors de la séparation des fibres de leur centre trophique, le rôle du protoplasma qui contient la myéline est à peine appréciable, et ne se manifeste que dans le stade de fragmentation de cette myéline. Ce premier stade met pour apparaître un temps beaucoup plus long que lorsqu'il s'agit d'un nerf périphérique. Ainsi, chez le lapin, alors que la fragmentation de la myéline, après la section du nerf périphérique, est déjà constatable au bout de vingt-quatre heures, lors de la section de la moelle, elle n'apparaît guère qu'au bout de cinq à six jours. De plus, dans ce dernier cas la résorption de la myéline ne se fait pas sur place, comme cela a lieu pour les nerfs périphériques.

Les éléments migrateurs s'emparent de la myéline et la transportent loin des points où elle a été recueillie, pour donner naissance à ces corps granuleux que l'on peut retrouver à une assez grande distance du foyer de la lésion. On a vu de ces corps granuleux dans des dégénérations secondaires centrales remontant à plusieurs années (dix à vingt ans), tandis que dans les dégénérations secondaires des nerfs périphériques, on ne trouve plus trace de myéline au bout de deux à trois ans.

Ce que nous venons de dire de la myéline est également applicable en ce qui concerne le cylindraxe. La fragmentation du cylindraxe dans les fibres centrales, lors de sections de ces fibres chez le lapin, apparaît à la fin de la deuxième semaine, alors que dans le nerf périphérique elle est déjà manifeste au quatrième jour.

Nous sommes, dès à présent, mieux en mesure de juger ce qui arrivera lors de la lésion des noyaux d'un nerf. Dans sa partie périphérique, la continuité des cylindraxes sera

interrompue une quinzaine de jours avant le début de la même altération dans sa partie centrale. De là suit que, si la lésion nucléaire n'est pas destructive d'emblée, et se répare dans un délai n'excédant pas quinze jours, mais dépassant quatre à cinq jours, la lésion du nerf périphérique reste, malgré cette restauration, constituée d'une façon indélébile. Les cylindraxes de ces fibres seront, en effet, déjà atteints d'une solution de continuité, tandis que, dans leur portion centrale, les mêmes cylindraxes n'ont pas encore eu le temps de se fragmenter et pourront récupérer leur état normal.

Ces considérations, qui rendent bien compte de l'apparence des lésions d'origine nucléaire, expliquent celles que nous avons constatées; la conservation d'un nombre plus considérable de fibres dans le trajet central que dans le trajet périphérique du nerf moteur oculaire qui existait dans notre cas, est donc en rapport avec les lésions nucléaires que nous avons trouvées.

Quant à la nature de la *sclérose*, il s'est agi ici de sclérose névroglique. Nous n'insistons pas sur ce point, car l'opinion soutenue naguère par quelques auteurs, à savoir qu'il y a deux grandes classes de scléroses médullaires : la sclérose névroglique pure et la sclérose mixte, à la fois conjonctive et névroglique, dans laquelle existent toujours des altérations vasculaires, n'est plus admissible depuis les travaux d'Achard et de Weigert. On sait, en effet, que ces auteurs ont pu démontrer que toutes les scléroses de la moelle sans exception étaient de même nature névroglique. Toutefois, nous ferons remarquer que le tissu de nouvelle formation contient, dans notre cas, très peu de fibrilles névrogliques. Il est constitué par une masse protéique pleine de fines granulations. Cette masse est en continuité directe avec les cellules névrogliques. Le protoplasma de ces éléments est plus abondant, tuméfié, et granuleux lui-même; c'est de leur périphérie que partent les granulations. Les cellules névrogliques ainsi altérées ont un aspect tout à fait analogue à celui qu'elles offrent à l'état embryonnaire au moment de leur différenciation, sauf qu'elles sont plus grandes et que leurs limites sont moins nettes.

Dans les scléroses anciennes de la moelle que nous avons examinées, par comparaison (maladie de Friedreich, tabes anciens), le tissu névroglique contient, au contraire, une grande abondance de fibrilles névrogliques fines, sans granulations. Là, le protoplasma de la cellule névroglique est peu abondant, peu granuleux, et il en part des fibrilles. Pas plus dans l'un que dans les autres cas, les noyaux des cellules ne paraissent altérés.

Il nous semble, d'après cela, que les différences d'*aspect* qui ont été signalées dans les diverses scléroses de la moelle correspondent, non pas à une différence de nature de ces scléroses, mais aux différents stades de l'évolution d'une même sclérose névroglique, représentant les transformations successives du protoplasma des cellules névrogliques, dont la néoformation scléreuse serait l'aboutissant.

En ce qui concerne l'atteinte variable des *vaisseaux* dans la sclérose des cordons postérieurs, nous ferons observer que, ni dans le cas de M. Raymond, ni dans le nôtre, il n'existait de sclérose vasculaire. La même altération des vaisseaux fait également défaut, comme on sait, dans la plupart des cas de maladie de Friedreich.

Tous ces cas ont trait, il importe de le noter, à des enfants ou à des adultes. On sait, d'autre part, que ces lésions vasculaires sont presque constantes dans les autopsies de tabes ordinaire, qui se rapportent plus ordinairement à des vieillards. Or, on pourrait, en présence de ces faits contradictoires, se demander si les lésions vasculaires ne sont pas plutôt *associées* à l'altération locale que *dépendantes* de la maladie. Si l'on considère, en effet, que, dans tous les cas où le système vasculaire était intact, on avait affaire à des sujets jeunes, tandis que les autres concernaient des sujets relativement âgés, on sera tenté de voir là la raison d'être de la participation des vaisseaux. La lésion des cordons postérieurs reste identique chez les adultes et chez les vieillards; mais, chez ces derniers, les vaisseaux plus vulnérables répondraient, par leur sclérose conjonctive, à l'irritation névroglique.

V

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES TUMEURS DES CAPSULES SURRÉNALES

Par le Dr BERDEZ

(TRAVAIL DE L'INSTITUT PATHOLOGIQUE DE LAUSANNE)

Les tumeurs qui font l'objet de cette communication ont été trouvées accidentellement dans les capsules surrénales des personnes âgées. Dans aucun de ces cas l'on n'a observé de tumeurs dans d'autres organes. Une forme de ces néoplasmes n'a point encore été décrite et il nous a paru qu'il serait utile, en le faisant, de contribuer à la connaissance d'un chapitre encore peu exploré de l'anatomie pathologique.

I. — TUMEURS DE LA SUBSTANCE CORTICALE

Jusqu'ici aucune distinction n'a été faite entre les différentes tumeurs de la substance corticale connues sous le nom d'adénomes. Comme nous le verrons par la description suivante, l'on doit distinguer entre celles qui relèvent par leur structure de la zone glomérulaire et celles dont l'arrangement et la forme des cellules rappellent la zone fasciculée d'Arnold.

1er Cas. — Tumeur de la substance corticale d'une capsule surrénale droite. Cette capsule est représentée par un corps globulaire de 5 centimètres et demi de longueur, de 3 centimètres de hauteur et de 3 centimètres d'épaisseur. La coupe

fait voir qu'à la plus grande partie de l'organe s'est substituée une tumeur ovoïde, grisâtre, pointillée de blanc et d'une consistance ferme. Le grand axe placé de gauche à droite a 3 centimètres, le petit axe vertical a 2 centimètres et demi de longueur.

Cette tumeur paraît entourée d'une capsule fibreuse qui la sépare d'une petite quantité de tissu glandulaire d'aspect normal refoulé à la partie inférieure et surtout à la partie externe du néoplasme. La capsule surrénale gauche est très grande, d'aspect normal avec une substance médullaire épaisse, assez fortement colorée en brun par la liqueur de Muller.

Au microscope on voit que la tumeur est séparée du tissu glandulaire normal par une couche fibreuse de 1 millimètre d'épaisseur environ. Cette couche fibreuse, qui est contiguë à la zone externe de l'organe normal, renferme, outre de nombreuses cellules plasmatiques, un riche réseau capillaire et des îlots arrondis de cellules identiques à ceux de la zone glomérulaire d'Arnold. Du côté de la tumeur, ces îlots de substance glandulaire deviennent plus grands et plus nombreux, et l'on arrive ainsi à la tumeur proprement dite formée de lobules arrondis, remplis de grosses cellules à protoplasma clair. Sur le bord des lobules, ces cellules sont régulièrement serrées les unes à côté des autres et affectent une forme cylindrique ; le noyau est ordinairement placé du côté du centre du lobule. Au milieu du lobule les cellules sont polyédriques et moins régulièrement disposées. Parfois il semble qu'elles manquent au centre et le lobule prend alors l'aspect d'une coupe à travers un canal glandulaire. En un mot, cette disposition est identique à celle de la couche glomérulaire d'Arnold. Les lobules de la tumeur sont séparés par des travées fibreuses pauvres en cellules, mais renfermant de nombreux capillaires. Peu à peu ces cloisons fibreuses atteignent une plus grande épaisseur et renferment de petits lobes formés de groupes de cellules. En certains endroits, vers le centre de la tumeur, l'on remarque des espaces polyédriques remplis d'une substance hyaline un peu granuleuse et colorée en rose par l'éosine ; à la limite de ces espaces, les lobules sont enta-

més, les noyaux sont comme à demi fondus et moins colorés; il s'agit évidemment d'une dégénérescence hyaline.

2e Cas. — La tumeur occupe la partie supérieure d'une capsule surrénale droite. Elle est ovoïde, de la grosseur d'une petite noix, mesurant 3 centimètres et demi de hauteur et ayant un diamètre sagital de 3 centimètres. Elle se trouve dans la substance corticale dont elle est manifestement issue; elle a refoulé en avant et à gauche la substance médullaire. La coupe de cette tumeur est de même couleur, mais moins homogène que dans la précédente; elle présente un aspect un peu marbré dû à des stries d'un gris jaunâtre et plus transparentes, irrégulièrement disposées, séparant des îlots de substance jaunâtre et opaque. La substance corticale et médullaire de la capsule non envahie par la tumeur est d'aspect normal. Ici comme dans le cas précédent, nous trouvons la tumeur séparée du tissu sain par une couche fibreuse sillonnée de capillaires avec des îlots de substance glandulaire. Quelques parties de la tumeur contiguës à cette zone rappellent aussi le premier cas : on y trouve des lobules de cellules toutefois séparés par des travées fibreuses moins épaisses, on y trouve aussi des foyers de dégénérescence hyaline; mais ce qu'il y a de nouveau, c'est que la majeure partie du néoplasme est formé de cellules présentant l'aspect et la disposition de la zone fasciculée d'Arnold. Ce sont des cylindres cellulaires séparés seulement par une cloison conjonctive délicate dans laquelle on ne voit des capillaires très étroits qu'avec un fort grossissement. Les cellules qui remplissent ces cylindres sont grosses, globuleuses et granuleuses, moins serrées et à gros noyau. Nous avons donc affaire ici avec un adénome répondant à la zone fasciculée de la couche corticale.

II. — TUMEURS DE LA SUBSTANCE MÉDULLAIRE

Tumeur de la capsule surrénale droite trouvée accidentellement dans le cadavre d'un homme de 70 ans, mort de pneumonie. La capsule surrénale droite est fortement grossie; une tumeur ovoïde occupe principalement les parties inférieures

et externes de l'organe. Du côté interne et supérieur la capsule n'est pas sensiblement déformée. La tumeur offre une longueur de 3 centimètres et demi et une largeur de 2 centimètres et demi. Sur la coupe on voit qu'elle est limitée en haut et latéralement par du tissu glandulaire sain, en bas par une épaisse couche fibreuse. La substance corticale est en majeure partie conservée; dans les parties supérieure et latérale, la tumeur est même bordée par une étroite couche de substance médullaire; elle s'est donc manifestement formée dans la moelle.

Le néoplasme est de couleur brune, rougeâtre par places, d'une consistance assez ferme et très vascularisé.

Au microscope on voit que la tumeur est formée de groupes de cellules renfermant un noyau et de nombreuses granulations pigmentées; ces cellules sont semblables aux cellules de la région médullaire. Ces groupes de cellules sont séparés les uns des autres par un réseau capillaire à tel point développé qu'il occupe à lui seul plus de la moitié du champ visuel. Entre les capillaires et les îlots de cellules glandulaires, on aperçoit les fibres et les noyaux d'un tissu conjonctif extrêmement délié.

M. le professeur Stilling nous dit avoir rencontré des tumeurs tout à fait semblables à cette dernière dans les capsules surrénales de bœufs dont les autres organes étaient sains. Il envisage ces formations comme des adénomes très vascularisés de la substance médullaire.

Les sujets atteints des tumeurs dont nous avons donné la description ne présentaient ni troubles nerveux ni pigmentation anormale de la peau. La capsule surrénale saine, qui semblait hypertrophiée dans le premier cas, était bien développée dans les deux suivants.

VI

APPAREIL POUR ÉVAPORER DANS LE VIDE

A TEMPÉRATURES VARIABLES ET FIXES

Par M. E. GUINOCHET
Pharmacien en chef de la Charité.

---

1. Il est souvent nécessaire, en chimie biologique, d'évaporer des liquides dans le vide à des températures supérieures à la température ordinaire, tout en maintenant absolument fixe la température d'évaporation. C'est surtout dans les études de chimie bactériologique que se pose fréquemment ce problème. Depuis quelque temps, en effet, l'on cherche à isoler et à déterminer les principes élaborés par les microbes, la tendance actuelle étant d'attribuer à ces principes sécrétés les effets produits par la présence de ces microbes dans le corps des animaux. Pour pouvoir résoudre ces problèmes, il faut opérer sur de grands volumes de liquides (bouillons de culture ou liquides extraits du corps des animaux); d'où ensuite la nécessité de concentrer ces liquides, la matière active étant toujours en petite proportion. Quand on songe à la facile altérabilité de ces principes sous différentes actions (chaleur, lumière, oxygène, etc.), on sent la nécessité d'opérer cette concentration rapidement et le plus possible à l'abri de l'air; d'où la nécessité d'opérer dans le vide. La *distillation* dans le vide, à cause des soubresauts qui se produisent souvent, de la mousse abondante avec les liqueurs albumineuses, est une opération qui demande une surveillance continuelle et qui ne peut être maintenue que difficilement à une température fixe ; il convient de la réserver aux seuls cas où l'on désire conserver le liquide distillé; quand on se propose simplement la concentration de la liqueur, c'est à l'*évaporation* qu'on doit avoir recours Mais une des conditions les plus importantes à

remplir dans la concentration des produits microbiens, c'est la fixité de la température d'évaporation. On sait, en effet, l'importance de la température sur les principes sécrétés par les microbes; quelques degrés de plus ou de moins modifient profondément leurs propriétés ; certains d'entre eux (par exemple la toxine de la diphtérie) perdent complètement leur toxicité pour des différences de 5 ou 6 degrés, et le produit ainsi modifié, non seulement ne tue plus les animaux, mais peut même servir à les protéger, au moins en partie, contre une injection du produit toxique.

2. On emploie déjà dans les laboratoires de chimie des appareils pour évaporer dans le vide à des températures supérieures à la température ordinaire, voire même à la température de la vapeur d'eau bouillante. Dans l'appareil que j'ai fait construire, j'ai cherché à obtenir une grande surface d'évaporation, de manière à faire rapidement la concentration, mais surtout à maintenir absolument fixe la température d'évaporation ; enfin, puisqu'il s'agit de liquides organiques, à opérer aseptiquement.

3. Cet appareil se compose, en conséquence, de deux parties distinctes : l'évaporateur et le producteur-régulateur de la chaleur.

Evaporateur. — Sur une plate-forme en chêne épaisse de 3 centimètres environ et supportée sur des pieds est fixée bien horizontalement une dalle en verre d'au moins 25 millimètres d'épaisseur ; il est indispensable d'avoir une glace très épaisse pouvant supporter, sans danger de rupture, l'énorme pression produite sur sa face inférieure lorsque le vide est fait à sa face supérieure. Cette glace est percée à son centre d'une ouverture circulaire fermée par un bouchon en liège percé de deux trous. A 3 ou 4 centimètres au-dessus de la glace, on place un serpentin en cuivre à spires très serrées, formant tablette horizontale, et l'on fait sortir par les deux trous du bouchon les deux bouts de ce serpentin. Il faut ensuite fermer hermétiquement l'ouverture de la glace, afin de maintenir le vide dans la cloche placée au-dessus de celle-ci. Après de nombreux essais, je me suis arrêté au procédé suivant : j'ai tout d'abord rejeté l'emploi d'un bouchon en caoutchouc, parce qu'au bout d'un certain temps, surtout à cause de la

chaleur, il est impossible de le décoller, d'une part, des parois en verre, et, d'autre part, des tubes en cuivre qui adhèrent si complètement avec lui qu'on est obligé de le couper. Le serpentin étant fixé dans le bouchon en liège, on retourne la glace, et l'on maintient ainsi l'appareil dans une position horizontale ; dans la cavité formée au-dessus du bouchon par le trou fait à la plate-forme en chêne et à la dalle en verre, on coule de la gutta-percha ramollie au bain-marie, puis on la fait pénétrer dans tous les interstices du bouchon de liège en la maintenant ramollie à l'aide d'un petit bec de Bunzen. Après refroidissement complet, on coule par-dessus du soufre fondu qui rend l'obturation plus parfaite encore. Il est indispensable de mettre cette couche de soufre fondu, parce que, lorsque l'appareil a repris sa position normale et que l'on chauffe le serpentin, la gutta se ramollit à nouveau et tend à couler ; elle est maintenue en place par la couche de soufre placée en-dessous.

Le serpentin est constitué par un tube de cuivre à parois assez épaisses pour pouvoir résister au vide ; il faut s'assurer qu'il ne possède aucune fissure en faisant le vide à son intérieur et constatant qu'au bout de plusieurs heures il ne s'est produit aucune rentrée d'air ; pour plus de sûreté, il est bon de le faire étamer.

Pour faire fonctionner l'évaporateur, on place sur le serpentin une plaque métallique sur laquelle repose le récipient contenant le liquide à évaporer, en général un cristallisoir en verre à large surface. A l'aide d'un trépied en verre posant soit sur la plaque métallique, soit même sur le fond du cristallisoir, on met, à une certaine distance (10 centimètres), afin de ne pas gêner l'évaporation, un large récipient en verre contenant de l'acide sulfurique bouilli qui, en condensant énergiquement les vapeurs, activera singulièrement l'évaporation. Enfin le tout est recouvert par une cloche en verre à paroi épaisse et à bord inférieur rodé et pouvant, à l'aide de suif, se fixer hermétiquement sur la dalle en verre. Cette cloche est munie, à la partie supérieure, d'une douille, dans laquelle on fixe un bouchon percé d'un trou ; dans ce trou passe un tube en verre à robinet qui est mis en communication avec une trompe à eau, à l'aide d'un tube en caoutchouc

à vide, en ayant soin d'interposer sur le parcours de ce tube un flacon muni d'une soupape de sûreté empêchant le retour de l'eau de la trompe dans la cloche, dans le cas d'arrêt ou même de ralentissement de l'eau alimentant la trompe.

4. *Producteur-régulateur de la chaleur.* — Cet appareil est formé par un récipient cylindrique en cuivre, renfermant un serpentin AB ayant 4 à 5 mètres de longueur, destiné à être mis en communication par le côté A avec un robinet

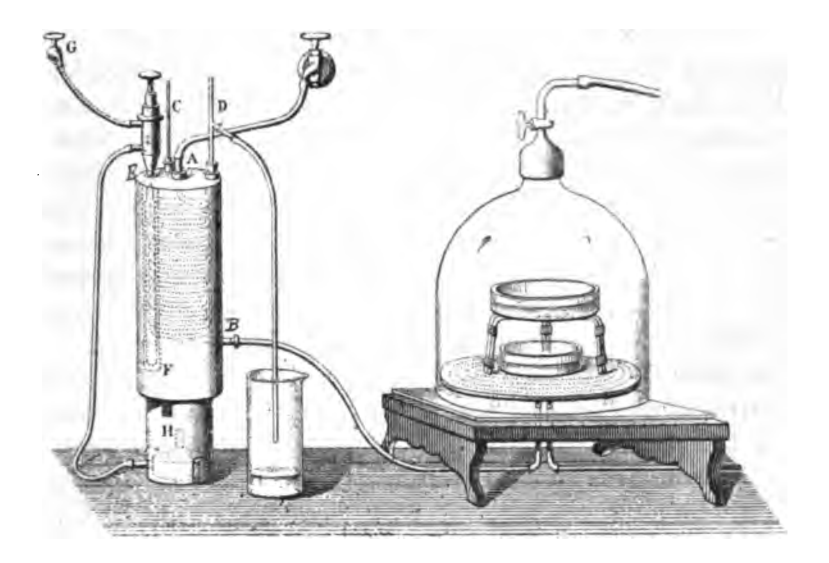


Fig. 1.

d'eau à débit constant; la sortie B est reliée par un tube en caoutchouc à parois épaisses, à l'un des bouts du serpentin horizontal de l'évaporateur; l'autre bout de celui-ci porte un autre caoutchouc se rendant dans le tuyau de décharge de la paillasse. Les deux extrémités A et B du serpentin sont, bien entendu, soudées dans les parois supérieure et latérale du récipient. Dans la paroi supérieure de celui sont encore soudés : 1° un long tube en cuivre EF fermé par en bas et destiné à recevoir un régulateur de température Raulin interposé entre le robinet à gaz et le bec Bunsen H (il faut employer un bec de gros calibre lorsqu'on veut dépasser les tem-

pératures de 40°, à cause de la masse d'eau à échauffer et surtout pour lutter contre le refroidissement occasionné par le passage du courant d'eau froide dans le serpentin) ; 2° un petit ajutage C servant à placer un thermomètre à l'aide d'un bouchon de caoutchouc ; enfin 3° un dernier ajutage D dans lequel se trouve fixé, aussi à l'aide d'un bouchon de caoutchouc, un tube en verre vertical muni d'une tubulure latérale servant de trop-plein et relié par un tube de caoutchouc avec une éprouvette destinée à recevoir l'eau s'échappant par ce trop-plein.

Lorsqu'on veut faire fonctionner l'appareil, on enlève le bouchon D, on remplit presque complètement le récipient d'eau distillée, et l'on allume le bec de gaz H. Quand le thermomètre indique que la température voulue est bientôt atteinte, on finit de remplir le récipient jusqu'à ce que l'eau vienne affleurer le bord de l'ajutage ouvert et on ferme celui-ci avec le bouchon D. On règle avec soin le débit de l'eau froide arrivant en A et sortant après avoir traversé les deux serpentins. Grâce au régulateur de température, l'eau renfermée dans le récipient se maintient exactement à une température fixe, et si le débit de l'eau est sensiblement constant dans le serpentin horizontal de l'évaporateur, celui-ci conserve aussi une température fixe. Avec les dimensions (qui n'ont rien d'absolu) de l'appareil que j'ai fait construire, la différence entre les températures du thermomètre C et du thermomètre plongé dans le liquide du cristallisoir chauffé sur le serpentin de l'évaporateur, est d'environ 15° ; mais, et c'est là le point important, la température de ce liquide reste remarquablement fixe.

5. Pour donner une idée de la rapidité de l'évaporation dans l'appareil précédent, il me suffira de dire que du bouillon placé dans un cristallisoir de 20 centimètres de diamètre ne perd que 80 grammes dans le vide à la température ordinaire, pendant vingt-quatre heures, tandis que cette perte s'élève à 300 grammes lorsqu'on le chauffe à 35°. Cet appareil permet aussi d'obtenir, avec une très grande rapidité et sans altération, les extraits secs de différents liquides organiques qu'on a fréquemment à analyser, tels que le vin, le lait, l'urine, les liquides pathologiques ; c'est là, d'ailleurs, un point sur lequel je compte revenir ultérieurement.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

De l'immunité transmise par l'hérédité et par l'allaitement, par **P. Ehrlich** (*Zeitschrift f. Hyg. u. Infectionskrankheiten*, Bd XII, pp. 183-203).

Les recherches de Behring, de Kitatasato, de Buchner, etc., ont mis en évidence le pouvoir antitoxique du sérum du sang des animaux immunisés et le rôle capital que cette propriété antitoxique joue dans le phénomène de l'immunité acquise. Il s'agissait de reprendre, à la lumière de cette notion nouvelle, le fait de la transmission héréditaire de l'immunité à peine étudiée expérimentalement, depuis les célèbres recherches de Chauveau.

I. *Immunité transmise par hérédité.* — L'immunité des descendants peut se concevoir de trois façons: 1° par l'hérédité dans le sens rigoureux, *ontogénique* du mot, c'est-à-dire par la transmission par le plasma germinatif; 2° par la transmission au fœtus de l'antitoxine maternelle. Dans ce cas on a affaire à une immunité « passive » du fœtus, celui-ci recevant toute préparée, de la mère, l'antitoxine qui lui confère l'immunité; 3° par l'action directe, intra-utérine, de l'agent immunisant sur les tissus et les humeurs du fœtus. Dans ce troisième cas, l'immunité, pour Ehrlich, peut être qualifiée d'« active », les tissus du fœtus, sollicités par la substance immunisante, élaborant eux-mêmes le sérum antitoxique.

Les recherches de l'auteur ont été surtout faites avec les toxalbumines végétales, la ricine, l'abrine et la robine (principe actif de l'écorce d'acacia), substances qui présentent tant d'analogies avec les toxines bactériennes et pour lesquelles il a établi, dans un travail antérieur bien connu[1], la possibilité de provoquer une immunité solide, facilement et en quelque sorte mathématiquement dosable.

Le sperme peut-il transmettre l'immunité? Pour résoudre cette question, on fit féconder par des souris mâles fortement immunisées contre la ricine et l'abrine des femelles normales (non immunisées). L'expérience souvent répétée montra que les petits ainsi engendrés ne présentaient aucune résistance renforcée à l'égard de la ricine et de l'abrine. D'où la conclusion que le *plasma du spermatozoïde n'est pas capable de transmettre l'immunité.*

Les choses se passent autrement pour l'hérédité maternelle. Il faut

1. Voir ces *Archives*, t. III, 1891, p. 796.

contre l'infection pneumonique en leur inoculant le produit de la filtration d'organes broyés de lapins morts de cette infection, ou bien des cultures filtrées de pneumocoques, ou bien enfin le précipité obtenu par l'action de l'alcool ou du sulfate d'ammoniaque sur ces cultures.

M. P. Foà avait déjà noté, dans ces premières recherches, la persistance et la solidité de la vaccination ainsi obtenue; il avait montré que si l'infection d'épreuve suivait de trop près la vaccination, la mort du lapin était plus rapide, et que l'inoculation préventive de cultures filtrées de pneumocoques peu virulents ne préservait nullement les lapins contre l'injection d'épreuve de pneumocoques très virulents.

Enfin, dans des mémoires publiés en collaboration avec M. Carbone, M. le professeur Foà avait rapporté quelques cas de guérison obtenus en injectant du sérum de lapins dûment vaccinés dans les veines de lapins infectés par la voie sous-cutanée, soit en même temps, soit même vingt-quatre heures après l'inoculation infectante.

Mais les résultats obtenus étaient trop variables pour pouvoir en tirer une conclusion définitive : si quelques lapins immunisés ainsi après l'injection infectante résistaient, la plupart succombaient, et la variabilité de ces résultats tenait évidemment à l'extrême variabilité du degré d'immunité des lapins vaccinés.

Dans le présent mémoire MM. Foà et Scabia ont donc recherché le moyen le plus sûr d'obtenir une immunité solide contre l'action des pneumocoques les plus virulents; car on doit toujours vacciner avec des cultures aussi virulentes que celles qui servent pour l'infection d'épreuve.

Il existe deux variétés bien distinctes de pneumocoques : une variété virulente, qui prolifère rapidement, meurt dans les cultures avec une égale rapidité. Une autre variété, plus toxique que la précédente, se multiplie moins, mais survit plus longtemps; elle provoque un œdème sous-cutané considérable et intoxique rapidement les lapins.

C'est avec cette seconde variété que les auteurs ont fait toutes leurs expériences.

Pour éviter les variations de virulence de leur pneumocoque, dont les conditions sont si nombreuses, MM. P. Foà et Scabia ont cherché à obtenir un type constant, un *type de laboratoire* du pneumocoque. Ils y sont arrivés de la façon suivante :

Le sang des lapins qui succombent à l'infection pneumonique est recueilli dans une éprouvette que l'on place dans une étuve à 33° ou 35°; puis au bout de vingt-quatre heures on scelle cette éprouvette, et trente ou quarante-cinq jours après, les pneumocoques s'y montrent encore vivants et virulents comme au premier jour.

La vaccination avec les cultures dans le bouillon de ces pneumocoques très virulents ne donne que des résultats très variables : MM. Foà et Scabia stérilisaient leurs bouillons au chloroforme, ce qui évite la déperdition de toxine qui se fait dans les filtres ; ils les portaient

pendant trois heures à 65°, puis les décantaient au bout de vingt-quatre heures, et les injectaient sous la peau des lapins, à petites doses, pendant quatre à cinq jours consécutifs.

Les lapins ainsi vaccinés n'avaient qu'une immunité très inconstante et très peu solide; s'ils résistaient à la première injection virulente pratiquée huit jours après la vaccination, ils succombaient souvent à la deuxième. Aussi leur sérum était-il impuissant à vacciner d'autres lapins.

MM. Foà et Scabia au contraire ont obtenu une immunité très solide en se servant comme vaccin du sang de lapins morts d'infection pneumonique conservé dans une éprouvette pendant vingt-quatre heures à 35°, puis pendant dix jours au moins, un mois en moyenne, à 16-18° C. à l'obscurité.

Ce sang était alors mis pendant vingt-quatre heures en présence d'une solution aqueuse de glycérine à 5 p. 100; le mélange était filtré et injecté aux lapins à doses faibles pendant quatre à cinq jours consécutifs.

Les tentatives qu'ont faites les auteurs pour vacciner avec des doses très faibles de pneumonocoques virulents ont constamment échoué: ils ont tué en vingt-quatre heures des lapins inoculés avec 1 cent. cube d'une dilution dans le bouillon de 0,0000000005 de cent. cube d'une culture très virulente: avec des dilutions dix fois plus faibles ils ne tuaient pas les lapins, mais ils ne les vaccinaient pas.

MM. Foà et Scabia expliquent la guérison spontanée de la pneumonie chez l'homme comme la production expérimentale de l'immunité chez le lapin par la réaction de l'organisme contre la toxine, amenant la formation d'une antitoxine. La constitution de cette antitoxine ne se fait qu'au bout d'un certain temps: aussi les injections répétées trop souvent et à des intervalles trop rapprochés finissent-elles par tuer les lapins vaccinés parce qu'elles ne laissent pas à l'antitoxine le temps de se former.

Les auteurs ont constamment échoué lorsqu'ils ont cherché à vacciner les lapins avec le sérum des pneumoniques recueilli quelques heures ou cinq jours après la crise : immédiatement après la crise ce sérum est toxique, et tue les lapins; quelques jours après la crise, il n'est plus toxique mais ne vaccine pas.

Ils n'ont pu davantage vacciner les lapins avec l'extrait glycériné de poumons humains hépatisés, filtré au filtre de Chamberland ou stérilisé par le chloroforme, extrait concentré ou dilué, chauffé à 60-63° ou non chauffé. Ils n'avaient d'ailleurs pu tuer les lapins en leur injectant directement l'exsudat pneumonique retiré des poumons hépatisés sur le vivant : on doit, pour arriver à tuer le lapin, faire passer d'abord par la souris le pneumocoque retiré des exsudats pneumoniques de l'homme.

Après cette étude sur la vaccination pneumonique, MM. Foà et Scabia ont recherché le mécanisme de cette immunité et les propriétés des divers organes des lapins vaccinés.

L'antitoxine se formerait, d'après ces auteurs, dans tout l'organisme : aucun organe ne posséderait à un plus haut degré que le sérum sanguin la propriété vaccinante.

Ce n'est pas dans la rate que s'accumule l'antitoxine pneunomique, car l'ablation de la rate avant la vaccination n'empêche nullement l'immunité de se manifester; elle ne la détruit pas lorsqu'on pratique la splénectomie huit à dix jours après la vaccination. Une saignée de 2 p. 100 du poids du corps ne fait pas davantage perdre aux lapins vaccinés leur immunité à l'égard du pneumocoque. Quant au sérum sanguin des lapins vaccinés, son action immunisante est fort inconstante, et dépend surtout du moment où on le recueille, du temps qui s'est écoulé entre l'infection d'épreuve et la saignée de l'animal vacciné : c'est le cinquième jour après la première infection d'épreuve que le sérum des lapins vaccinés possède au maximum sa propriété immunisante : c'est donc à ce moment qu'on doit le recueillir pour la vaccination.

L'injection de ce sérum rend les lapins réfractaires, mais les fait maigrir de 200 à 300 grammes en cinq jours; aussi quelques-uns succombent-ils à la troisième ou quatrième injection virulente d'épreuve, mais sans trace de pneumocoques dans aucun organe : ils succombent à un affaiblissement progressif et rapide.

Quant au sérum des animaux naturellement réfractaires au pneumocoque, son action sur les animaux réceptifs est absolument nulle; ainsi. même en renforçant, par l'injection préalable de pneumocoques virulents, l'immunité naturelle du chien, le sérum que donne une saignée pratiquée trente-deux jours après cette inoculation ne peut ni vacciner ni guérir les lapins, quelles que soient la voie et la dose de l'injection : bien plus, les lapins succombent plus rapidement et avec des lésions plus accusées.

Dans les essais thérapeutiques qu'ils ont faits sur l'homme, MM. P. Foà et Scabia ont obtenu des résultats sinon décisifs, du moins fort encourageants. Ils ont injecté à 10 pneumoniques, du deuxième au sixième jour de leur maladie, du sérum de lapin vacciné recueilli au moment où il possède le maximum de sa propriété immunisante, ou des organes broyés de lapins vaccinés.

Ces injections faites entre les épaules, sous la peau, à la dose de 5 à 7 centimètres cubes, répétées deux ou trois fois, ont huit fois sur dix déterminé la crise le soir ou le lendemain de la première injection. Deux fois, la crise ne survint que du neuvième au dixième jour.

En revanche, chez deux jeunes pneumoniques MM. Foà et Scabia firent une injection sous la peau de 2 à 3 centimètres cubes de sérum de chiens dont l'immunité naturelle avait été renforcée par des inoculations de pneumocoques virulents. Les résultats en furent déplorables; en quelques heures la température s'éleva à 41°, l'état général s'aggrava, et ce ne fut que plus tard que la guérison survint lentement par lysis. Les insuccès constants obtenus expérimentalement et clinique-

ment par ces injections de sérum de chien et les dangers auxquels elles exposent doivent donc les faire définitivement condamner.

MM. Foà et Scabia font d'ailleurs très judicieusement remarquer que cette question de vaccination et de guérison de la pneumonie est encore trop peu connue pour se hâter d'appliquer à l'homme les résultats encore douteux et insuffisamment établis de l'expérimentation. Il faut beaucoup d'expériences et beaucoup de temps pour justifier l'application clinique de cette méthode thérapeutique de la pneumonie.

E. Mosny.

Grundriss einer Klinischen Pathologie des Blutes,
par **R. v. Limbeck.** (*Iena*, 1892, gr. in-8, 202 p.)

Le Dr v. Limbeck, qui est privatdocent pour la médecine interne à l'Université allemande de Prague, s'est proposé de réunir dans ce volume tous les renseignements qui sont nécessaires au médecin pour l'examen du sang. Il a cherché à faire un livre pratique, utile aux étudiants et aux médecins.

La première partie est consacrée à l'étude des méthodes d'examen du sang qui s'appliquent à la détermination de la masse totale du sang, de la quantité d'acide carbonique, de l'alcalescence, de la densité du sang, à l'analyse quantitative et qualitative de la matière colorante, et à la numération des globules rouges et blancs du sang.

On trouve dans cette première partie une description très complète des hémoglobinomètres de Gowers, de Hayem, de Malassez, de l'hématoscope d'Hénocque, de l'hémo-chromo-cytomètre de Bizzozero, de l'hémomètre de Fleischl, et des appareils destinés à la numération des globules du sang imaginés par Hayem, Gowers, Malassez, Thoma-Zeiss, Alferow et Blix-Hedin. Ce dernier procédé utilise la force centrifuge pour déterminer la proportion des hématies et des leucocytes.

L'auteur examine ensuite l'action des couleurs d'aniline sur les éléments du sang et les méthodes destinées à apprécier le degré de résistance des hématies.

Nous aurions désiré que ce chapitre fût un peu plus développé. Les altérations que peuvent subir les éléments normaux du sang sont nombreuses et quelques-unes de ces altérations peuvent être confondues avec des altérations d'origine parasitaire; le clinicien doit donc bien connaître les modificatious que subissent les éléments normaux du sang sous l'influence de l'air, de l'eau, de la chaleur, de la pression et des réactifs les plus usités.

Dans les chapitres suivants v. Limbeck passe en revue les altérations du sang qu'on observe dans les maladies, il étudie notamment avec soin les différentes formes d'anémie et la leucémie, les altérations du sérum du sang dans la cholémie, l'urémie, etc.

Le dernier chapitre est consacré aux parasites du sang; sous ce titre l'auteur étudie seulement l'hématozoaire du paludisme et les spirilles de la fièvre récurrente.

Pour les bactéries du sang, v. Limbeck renvoie le lecteur aux ouvrages de bactériologie; assurément l'auteur a beaucoup simplifié sa tâche en prenant ce parti radical; mais est-il admissible aujourd'hui que, dans un livre sur la pathologie clinique du sang, il ne soit pas question des procédés à employer pour rechercher les bactéries dans le sang? Est-il admissible qu'il ne soit fait aucune mention des bactéries qu'on trouve le plus communément dans ce milieu? Il nous semble qu'il y a là une lacune regrettable et qu'un chapitre sur les bactéries du sang aurait présenté un très grand intérêt.

Même après élimination des bactéries, le chapitre des parasites du sang est très incomplet; on ne voit pas pourquoi l'auteur n'a pas placé là une étude des filaires du sang et de la bilharzia; il est question de ces parasites dans un autre chapitre, à propos des causes des anémies, mais les filaires du sang tout au moins méritaient une description un peu plus complète et avaient des droits incontestables à figurer dans le chapitre consacré aux parasites du sang. Par contre, l'auteur aurait pu se dispenser de décrire le bothriocéphale et les anguillules stercorales dans le chapitre consacré aux causes des anémies.

On trouve en somme dans l'ouvrage de v. Limbeck un très bon résumé de la plupart des questions relatives à la pathologie clinique du sang, des recherches originales sur quelques points particuliers, et des indications pratiques très utiles sur les méthodes d'examen du sang; cet ouvrage sera donc consulté avec fruit par tous ceux qui s'intéressent à l'étude du sang, c'est-à-dire par tous les physiologistes et par tous les médecins.

A. Laveran.

Le Gérant : G. Masson.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 28730

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

NOUVELLES RECHERCHES
BACTÉRIOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTALES
RELATIVES A LA
PATHOGÉNIE DE LA GRIPPE (INFLUENZA)

Par MM. **TEISSIER, G. ROUX** et **PITTION** (de Lyon)

PLANCHES VII ET VIII[1]

Au milieu des innombrables travaux entrepris depuis deux années sur l'infection grippale, et des conclusions en apparence si disparates auxquelles semblent avoir abouti les différents observateurs, il est pourtant un fait qui se dégage avec une incontestable netteté, c'est l'importance des infections secondaires, admise par presque tous les auteurs, depuis Weichselbaum jusqu'à F. Widal dans son récent article, et considérée par eux comme l'influence dominante et maîtresse dans l'évolution de l'influenza. C'est cette notion qu'exprimait l'un de nous en écrivant il y a quelques mois[2] : « L'élément pathogène spécifique de l'influenza n'a pas encore été isolé définitivement, mais ce qu'il est permis de considérer comme démontré, c'est qu'à ce germe primitif vient presque constamment s'ajouter, s'associer un élément parasitaire secondaire

1. Les planches de ce mémoire, paraîtront avec la fin de l'article dans le prochain numéro.
2. J. TEISSIER. *L'Influenza en Russie.* Rapport de mission, 1891.

(streptocoque, staphylocoque ou pneumocoque) qui imprime à la maladie primitive sa forme et ses caractères cliniques, et détermine ses diverses localisations, comme ses caractères régionaux. Cet élément surajouté est tellement important qu'il domine à peu près toute la symptomatologie de la grippe. » On est même allé plus loin, et l'on en est arrivé à se demander si la grippe ne serait pas tout entière dans ces infections secondaires ayant pour cause immédiate un ou plusieurs de ces micro-organismes déjà connus, un de nos commensaux habituels (Bouchard) ayant puisé dans des conditions météorologiques ou cosmiques spéciales des caractères particuliers de virulence. Et l'on en est venu ainsi à perdre de vue l'agent primitif, voire même à en mettre en doute la réalité.

Il semble cependant qu'il faille revenir de ces vues un peu trop exclusives. Certains esprits paraissent se rattacher plus volontiers aujourd'hui à la notion d'une infection primitive par un germe spécifique. C'est cette doctrine à laquelle nous sommes toujours restés fidèles que nous allons essayer de défendre en exposant les résultats des recherches bactériologiques et pathogéniques auxquelles nous nous sommes livrés depuis bientôt deux ans. Car, non seulement, il nous a été donné d'isoler plusieurs fois chez des malades manifestement atteints de grippe, et en dehors de toute complication, *un micro-organisme toujours identique à lui-même* et incontestablement doué de propriétés pathogènes, mais nous avons pu reproduire chez le lapin une maladie très analogue au type réalisé par le sujet sur lequel le germe contagieux avait été recueilli. Les résultats auxquels nous sommes arrivés, nous ont paru en outre avoir un autre mérite, celui de constituer comme la synthèse de toutes les observations antérieures et de mettre en quelque sorte d'accord les données si dissemblables formulées par les nombreux bactériologues qui se sont occupés de la grippe.

Nous diviserons ce travail en deux parties : dans un premier chapitre nous résumerons les faits cliniques; après l'histoire sommaire des malades qui nous ont fourni l'agent pathogène, nous indiquerons les principaux caractères morphologiques ou fonctionnels du micro-organisme que nous avons

isolé. Le second chapitre sera consacré à l'exposé des faits expérimentaux qui confirment la valeur morbigène de cet élément, et à la relation de quelques notions générales sur son évolution, ses milieux de cultures, notions susceptibles d'applications pratiques ou de jeter quelque jour sur la pathogénie encore si obscure de la grippe.

CHAPITRE PREMIER

Nos premières recherches sur l'élément pathogène spécifique de l'influenza remontent aux mois de mars et avril 1891. A cette époque nous avons assisté à Lyon à une poussée de grippe assez importante ; plus de vingt cas bien nets, mais entrés à des périodes diverses de la maladie purent être observés dans le service de l'un de nous à l'Hôtel-Dieu. Sur ces vingt cas, six ont été examinés dès le début, ou avant toute détermination viscérale nette et soumis à une exploration bactériologique systématique. Dans ces conditions nous avions quelque chance d'éviter les micro-organismes des infections secondaires et de mettre en évidence, en cas de résultats positifs, les agents primitifs de l'infection. Nos recherches ont porté sur le sang et sur les urines ; or, sur ces six cas méthodiquement suivis nous avons obtenu quatre fois des résultats d'une précision rigoureuse. C'est par l'exposé de nos examens bactériologiques que nous commencerons cette étude, en ayant soin toutefois de faire précéder la description des faits expérimentaux d'un court exposé clinique destiné surtout à justifier le diagnostic posé.

OBSERVATION I. — C... (salle des 3es femmes, n° 6). *Gripppe à forme gastro-intestinale avec érythème scarlatiniforme. Diplobactéries dans l'urine. Sang stérile.*

C... entre le 12 mars 1891 à l'Hôtel-Dieu (service de M. Teissier). Sa maladie a commencé brusquement il y a six jours par un sentiment de refroidissement général, de la courbature, des frissons, une céphalalgie intense, phénomènes bientôt suivi de toux avec expectoration muco-purulente, et d'un sentiment de douleur à la gorge avec gêne dans la déglutition. A l'entrée (12 mars) la malade se plaint d'une diarrhée

modérée, elle a quelques vomissements, cela sans ballonnement du ventre, sans taches rosées; mais on constate sur les avant-bras un érythème très caractérisé, avec un certain état de rougeur de la gorge. La rate nettement hypertrophiée donne une zone de matité de quatre bons travers de doigt; le 15 mars le malade entre en pleine convalescence.

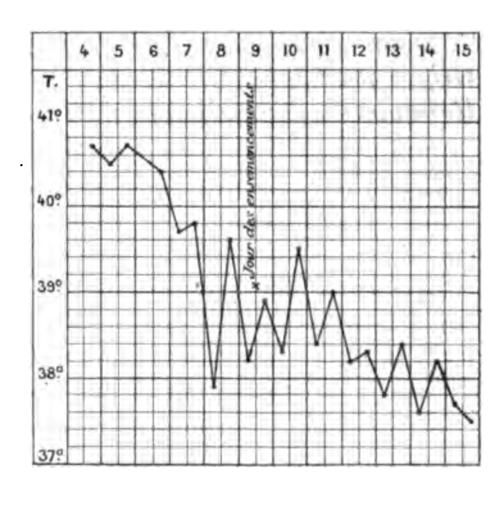
Examen bactériologique : Le 13 mars, après avoir pris toutes les précautions d'usage et réalisé une antisepsie aussi complète que possible, on ensemence dans du bouillon de bœuf peptonisé une goutte de sang recueillie par piqûre à une extrémité digitale et un centimètre cube d'urine retirée de la vessie avec une sonde préalablement stérilisée au four Pasteur. Les tubes sont placés à l'étuve à 37°. Le 14 mars on constate que le sang est stérile, mais le bouillon ensemencé avec l'urine est manifestement trouble et l'examen microscopique permet d'y reconnaître un grand nombre de bacilles accouplés deux à deux, paraissant lancéolés, et enveloppés d'une mince capsule, accusant ainsi une ressemblance assez étroite avec les éléments de la pneumonie (fig. I). Ce bouillon ensemencé en tube d'Esmarch et laissée à l'étuve à 20° donne des colonies irisées, à bords découpés et très analogues à celles du bacillus coli (fig. 2). Ces colonies ne sont pas liquéfiantes, et, sept jours après l'ensemencement, elles ont atteint le volume d'une lentille. A l'examen microscopique on constate qu'elles sont constituées par des *bactéries lancéolées* accouplées par groupes de deux, trois ou quatre au plus; ces bactéries paraissent entourées d'une capsule mince, laquelle se colore mal par les couleurs basiques d'aniline mais très bien par la méthode de Ziehl.

Le 3 avril ces colonies sont ensemencées sur agar, et le 4 sur pomme de terre. Dès le lendemain on peut voir sur le tube d'agar des colonies très développées sur toute la surface de la ligne de strie, et qui se prolongent même au delà sur une vaste surface, la colonie est blanchâtre, semi-transparente, à contours sinueux. Sur la pomme de terre au contraire la culture est très peu apparente; elle ressemble beaucoup à celle du bacille typhique : c'est à peine si la surface ensemencée est légèrement humide; par contre, à l'examen microscopique on observe des diplobacilles énormes entourés d'une

capsule très large et se colorant facilement par la méthode d'Ehrlich. Quelques jours après (9 avril), sur une préparation de la même culture on peut voir aux deux pôles de ces bactéries *des spores très évidentes*. Un peu plus tard (27 avril), l'aspect de la culture s'est un peu modifié : la colonie est légèrement saillante le long des lignes de strie, de couleur un peu jaunâtre et les bacilles qui la constituent très larges et assez longs présentent des spores réfringentes, arrondies, soit à une soit à deux extrémités, quelquefois même au milieu de l'élément. Certaines de ces spores sont même libres (fig. III).

OBSERVATION II. — V. C... (salle des 3es femmes, n° 24). — *Grippe à forme hyperthermique sans complication viscérale. Constatation dans le sang de la présence d'éléments groupés en streptocoques recouvrant sur la gélatine la forme diplobacillaire.*

V. C... entre le 4 mars 1891 à l'Hôtel-Dieu de Lyon dans le service de M. Teissier. Elle a été frappée brusquement la veille, et atteinte soudainement d'une céphalée intense avec nausées, frisson, transpirations très abondantes, courbature générale très prononcée. A l'entrée, mêmes phénomènes, sans aucun symptôme abdominal, pas de gonflement de la rate, mais un peu de rougeur avec tuméfaction de l'amygdale gauche ; point d'exsudat. Les urines ne contiennent pas d'albumine. Cet état dure six jours avec une température rectale oscillant entre 40 et 41°, puis le septième jour de l'affection (8 mars au matin) il se produit une défervescence brusque (température 37°,9), bientôt suivie d'un recrudescence thermique (39°,7) dès le même soir, oscillations qui donnent à la courbe de la température un aspect tout à fait caractéristique et qu'on peut regarder comme pathognomonique de l'infection grippale.

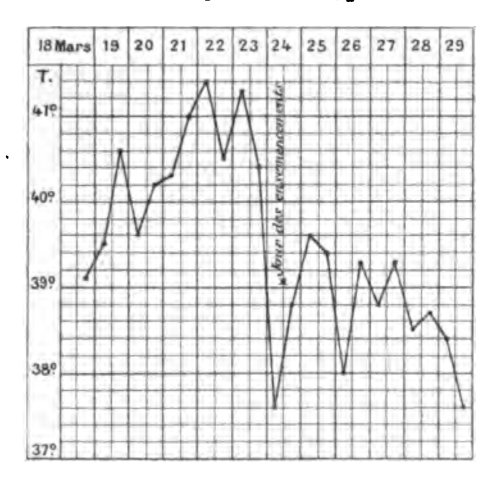


Examen bactériologique : Le 9 mars 1891, le sang, les urines, les crachats de cette malade, sont ensemencés avec toutes les précautions nécessaires. Dès le 11, le tube d'ensemencement de sang est manifestement louche; ce louche s'accentue encore le lendemain, et l'examen microscopique permet de reconnaître dans ce bouillon *des filaments assez longs et grêles, immobiles* et qui apparaissent comme de fines chaînettes constituées par des microbes encapsulés.

Le 3 avril on fait avec ces colonies un ensemencement sur pomme de terre et sur agar. La culture sur pomme de terre est restée stérile; sur agar, et dès le lendemain, on observe de chaque côté de la ligne de strie des colonies très transparentes s'étendant peu en longueur, mais très manifestes.

Mais le fait le plus important à signaler c'est que ces éléments groupés en streptocoques, ensemencés sur gélatine, perdent leur caractère primitif pour reprendre la forme des bacilles (diplobacilles) constatés dans les urines dans le cas précédent (fig. 4).

Observation III. — V. G..., 30 ans. Salle Montazet, n° 5. *Grippe grave ayant débuté par des vertiges violents, une céphalée atroce, des épistaxis. Hyperthermie. Augmentation considérable du volume de la rate. Défervescence le septième jour. Albuminurie. Constatation du diplobacille dans l'urine, préalablement stérilisée, le jour de la défervescence. Examen du sang, négatif.*



Cette malade, dont l'état général aurait pu tout d'abord faire penser à une dothiénentérie à cause de l'élévation régulière de la température pendant cinq jours, mais qui n'a jamais présenté le moindre symptôme abdominal ni tache rosée, a offert cette particularité absolu-

ment digne d'attention : la matité splénique, qui le 23 mars au soir s'étendait sur un espace de cinq grands travers de doigt, n'était plus perceptible, le 24 mars au matin, jour de la défervescence, si bien que la ponction de la rate qui avait été projetée pour ce jour-là ne put être faite; par contre, une prise d'urine faite au même moment avec toute la rigueur nécessaire a donné les résultats ci-dessous. En même temps, la température remontait à 39°,7 et marquait le début de cette rechute, en quelque sorte nécessaire, qui constitue un des traits les plus essentiels de l'évolution grippale.

Examen bactériologique : Le sang recueilli à l'aide d'une piqûre au lobule de l'oreille et examiné le 25, est stérile. Par contre, l'urine recueillie le même jour donne le lendemain (26 mars) des résultats positifs. Le bouillon est manifestement trouble et présente au microscope des diplobacilles ayant des caractères identiques avec ceux de l'observation I, ainsi que le prouvent les ensemencements faits en tube d'Esmarch, sur agar et sur pommes de terre. Au bout d'une quinzaine de jours les cultures sur pommes de terre deviennent également *sporifères*. L'expérimentation a démontré aussi, comme on le verra plus loin, que ces éléments avaient les mêmes propriétés pathogènes.

Observation IV. — Jenny P..., 23 ans. *Grippe infectieuse à forme typhoïde. Hyperthermie. Défervescence le septième jour. Rechute. Pneumonie du sommet droit. Muguet laryngé. Asphyxie. — Mort. Constatation du diplobacille dans les urines et dans les selles. Éléments strepto-bacillaires dans le sang et dans le sucre cueilli à la surface ou à la coupe du poumon.* — Ce fait est extrêmement remarquable non seulement à cause de l'intérêt et de la difficulté du diagnostic, mais à cause des résultats particulièrement importants des recherches bactériologiques.

Le 28 mars 1891, Jenny V..., qui habitait une maison où se trouvaient deux grippés, est prise brusquement de vertige, avec céphalalgie intense et frissons répétés : la fièvre s'allume presque aussitôt et avec elle apparaît une insomnie rebelle; l'inappétence est absolue. Le 3 avril, jour de l'entrée à l'hôpital, l'abattement est extrême la température rectale atteint 41°,2; la malade accuse en même temps un mal de tête atroce et de violentes douleurs dans les membres. On constate un éry-

thème marbré sur la poitrine, une augmentation prononcée du volume du foie et de la rate, de l'albumine en proportions notables dans les urines. Il n'y a aucun symptôme abdominal; la constipation est marquée. Malgré cela la plupart des médecins à qui on a l'occasion de montrer la malade, sont tentés de porter le diagnostic de dothiénenterie.

Après six jours de fièvre intense qu'on a de la peine à modérer avec des bains à 34°, le thermomètre tombe brusquement à 38°,7; mais il ne tarde pas à se relever, et à remonter 36 heures après à 40°; en même temps apparaissent au sommet gauche des signes avérés de pneumonie. La température persiste élevée pendant quatre jours, au bout desquels la malade est enlevée par du muguet laryngé au moment où s'accusait déjà une seconde déferverscence.

Nécropsie et recherches bactériologiques. — Le 5 avril (pendant la vie) on avait fait un ensemencement dans le bouillon du sang recueilli au lobule de l'oreille et des urines prises directement dans la vessie, avec la sonde stérilisée. Le 6 avril on constate que le bouillon ensemencé avec le sang est fertile et renferme de nombreux éléments groupés en streptocoques. Par contre, les urines sont stériles. Le 8, dans ces urines démontrées stériles, on ensemence une goutte du bouillon ensemencé avec le sang et contenant des streptobacilles. Le 16 on constate que ce nouvel ensemencement donne des résultats positifs : l'urine renferme des organismes immobiles ayant l'aspect extérieur des diplobacilles déjà décrits, mais très courts. Le 13 avril les selles sont ensemencées directement en tube d'Esmarch. Le 18 apparaissent des colonies ayant la grosseur d'une tête d'épingle et présentant des contours assez profondément déchiquetés : ces colonies ont un aspect irisé et rappellent les colonies du bacillus coli, aspect qui avait été constaté d'ailleurs dans l'ensemencement (fig. VI) sur gélatine des microbes provenant de l'urine (obs. I et obs. III). Mais l'examen microscopique montre que ces colonies sont composées de diplobacilles semblables à ceux qui ont déjà été observés, se colorant mal par les procédés ordinaires et fort bien avec la méthode de Ziehl.

L'autopsie est pratiquée le 17 avril : nous n'en relatons que les parties qui intéressent directement notre sujet, plus spécialement l'état des voies respiratoires. Signalons d'abord

l'absence de toute lésion intestinale, ce qui justifie notre diagnostic et élimine toute idée de fièvre typhoïde.

Le poumon gauche remplit toute sa cavité et garde les empreintes costales ; il pèse 800 grammes : le tissu dur et friable ne surnage pas à l'eau : à la coupe de la grosse bronche il s'écoule un liquide spumeux, puriforme ; le lobe inférieur à l'état d'hépatisation rouge incomplète semble cependant encore perméable à l'air ; mais le lobe supérieur est profondément altéré. Enveloppé par une coque fibreuse assez épaisse, il est dur et résiste à la section : la coupe est lisse, de couleur hortensia, très pâle, présentant par place un piqueté couleur gris fer, assez uniforme et dans d'autres points quelques vacuoles d'où s'écoule un liquide puriforme légèrement teinté en rose : c'est un état intermédiaire à la caséification et à l'hépatisation grise.

Le poumon droit pèse 670 grammes. Le lobe inférieur est splénisé, mais ce qu'il présente de plus remarquable, ce sont des espèces de boules d'œdème appendues en grappe, à la surface de la plèvre viscérale, et remplies d'un liquide gélatineux qui s'écoule mal à la ponction. La rate a son volume normal ; les reins sensiblement congestionnés pèsent de 170 à 180 grammes.

On fait séance tenante des ensemencements dans du bouillon : 1° de l'urine (par ponction dans la vessie) ; 2° du suc pulmonaire (lobe supérieur gauche) et 3° du liquide de l'œdème sous-pleural.

Dès le lendemain (18 avril) tous les tubes sont fertiles — *Tube n° 1 (urine)* : on constate des microbes très mobiles en forme de diplobacilles encapsulés, ayant une grande ressemblance avec ceux des observations I et III. *Tube n° 2 (suc pulmonaire)* : chaînettes très longues d'éléments accouplés à la façon de streptocoques et semblables à ceux du sang (fig. 6). *Tube n° 3 (œdème sous-pleural)* : chaînettes analogues aux précédentes mais moins longues, c'est-à-dire composées d'un moins grand nombre d'articles.

Cette observation mérite d'être signalée à plus d'un titre, mais ce que nous devons surtout en retenir ce sont les notions essentielles que voici : 1° le sang seul était fertile pendant

l'acmé fébrile, les urines étaient stériles; 2° quand le sang est devenu stérile, les urines on été trouvées fertiles (jour de la défervescence); 3° le sang contenait des éléments en forme de streptocoques, les urines des éléments diplobacillaires; 4° les éléments en streptocoques du sang, cultivés dans *l'urine stérile*, ont pris la forme diplobacillaire; 5° enfin, les différentes humeurs examinées (suc pulmonaire, liquide de l'œdème sous-pleural) contenaient des éléments en streptocoques analogues à ceux préalablement constatés dans le sang. Nous aurons plus tard à tirer des conclusions importantes de ces diverses constatations bactériologiques.

Tels sont, résumés dans leurs parties les plus essentielles, les faits d'observation clinique qui constituent notre première série, et qui ont servi de point de départ aux recherches expérimentales que nous aurons à exposer dans le chapitre suivant : quatre malades atteints de grippe grave, sur six cas méthodiquement explorés et chez lesquels on trouve trois fois *un même élément* dans les urines (diplobactérie encapsulée) et deux fois des éléments en chaînettes dans le sang à la manière des streptocoques; une fois enfin les deux éléments chez le même malade, mais successivement la forme streptococcienne ou strepto-bacillaire dans le sang pendant la période d'acmé fébrile, et le diplobacille dans l'urine au moment de la défervescence. La valeur de ces résultats, corroborée d'ailleurs dès les premiers jours, par une série d'inoculations chez le lapin particulièrement instructives, ne nous avait pas paru discutable. Nous avions acquis aussi la certitude que ces mêmes éléments ne se rencontraient pas en dehors de la grippe : ni dans la fièvre herpétique, ni dans la congestion pulmonaire simple, ni dans la pneumonie, le sang ou les urines recueillies dans les mêmes conditions ne nous avaient fourni les mêmes micro-organismes. Les éléments en streptocoques trouvés dans le sang, enfin, avaient des caractères tout spéciaux qui ne pouvaient les faire confondre avec les formes jusqu'ici bien connues. Nous étions donc en présence de micro-organismes nouveaux, appartenant spécialement à l'infection grippale et dont il nous restait à rechercher ou à démontrer la valeur spécifique et pathogénique. La

suite de nos investigations semble bien devoir confirmer ces prévisions premières.

Depuis lors en effet, et à cinq reprises différentes, nous avons retrouvé chez des malades atteints de grippe les mêmes éléments microbiens; deux fois plus spécialement : pendant une poussée épidémique légère en octobre 1891 et dans la recrudescence plus générale du printemps dernier. Nous résumerons ici deux observations plus particulièrement intéressantes : la première parce que nous avons trouvé simultanément dans le sang, puis dans l'urine, les deux éléments (streptobacille et diplobactérie) que jusqu'ici nous n'avions rencontrés qu'isolément, la seconde parce que pour la première fois nous avons trouvé dans le sang sur des préparations fraîches le diplobacille caractéristique mobile et bien encapsulé que nous considérons comme la forme primitive et typique de cet agent pathogène.

Observation V. — M. D.., 27 ans. Grippe ayant débuté par une angine pultacée en octobre 1891. Rechute. Bronchopneumonie en novembre. — *Présence simultanée du diplobacille et du streptobacille dans le sang — Coexistence des mêmes éléments dans l'urine.*

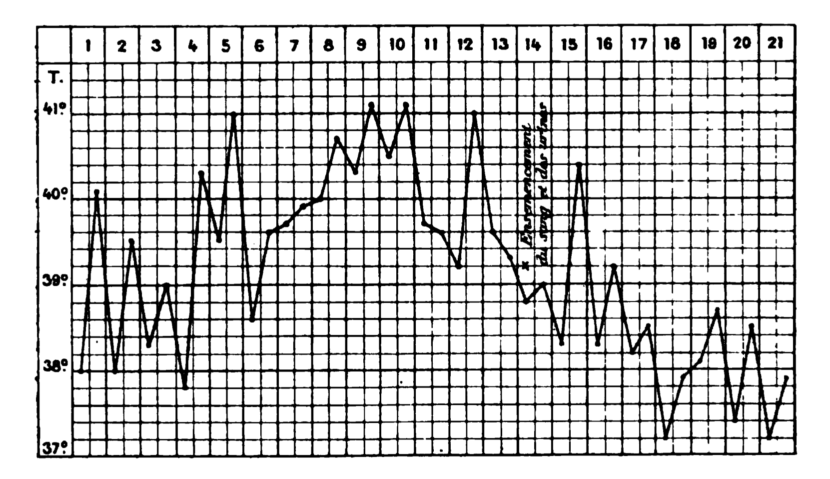
Marie D... entre à l'Hôtel-Dieu le 23 octobre 1891, dans un état de grand abattement avec une grande céphalée, de la rachialgie, des douleurs oculaires marquées. Elle est alitée d'ailleurs depuis deux jours et accuse un certain état de souffrance générale remontant à une semaine : frisson, maux de reins et de tête, rachialgie, faiblesse des jambes, etc., enfin épistaxis et sueurs abondantes. Au premier examen on constate que, outre les principaux signes énumérés ci-dessus, M. D... présente une rougeur prononcée des amygdales avec une série de saillies folliculaires à sommet blanchâtre, une augmentation assez sensible du volume de la rate, et de l'albumine en proportion très notable dans l'urine.

Mais, dès le 28 octobre, c'est-à-dire cinq jours après l'entrée, se produit déjà une grande détente, la température tombe à 38° et la malade semble entrer en pleine convalescence. Toutefois, le lendemain soir le thermomètre est remonté à 40°, il y a des frissons, des sueurs abondantes, un grand état d'abattement : c'est le début d'une série d'accès revenant quotidiennement jusqu'au jour où, après une ascension plus persistante de la température, M. D... accusant un point de côté très

pénible à la base du poumon droit, on constate à ce niveau de la submatité avec des râles fins, qui, rapprochés d'une expectoration légèrement sanguinolente et d'un état très accusé de dyspnée, ne laissent aucun doute sur l'existence d'une *broncho-pneumonie* assez étendue (10 novembre).

Le 12 novembre, ponction capillaire au niveau du septième espace intercostal et en arrière, mais sans résultat. La seringue de Pravaz ne recueille que de l'air avec une très faible quantité de sang, quantité insuffisante même pour faire un ensemencement. Le 13, chute brusque du thermomètre annonçant un début de défervescence. Celle-ci s'accuse le lendemain ; on considère le moment comme propice pour la recherche dans l'urine des micro-organismes que l'on soupçonne exister dans l'espèce et l'on fait alors une prise d'urine dans la vessie avec toutes les précautions nécessaires : ces urines sont ensemencées dans du bouillon. Simultanément on a fait une prise de sang au niveau du lobule de l'oreille et un ensemencement immédiat dans du bouillon.

Examen bactériologique : Les deux tubes ensemencés le 14 novembre soit avec les urines, soit avec le sang, sont trouvés troubles le 16 novembre suivant, après séjour à l'étuve



à 37°. Les bouillons sont examinés au microscope instantanément, et des deux côtés on rencontre les deux mêmes éléments associés, mais dans des proportions différentes.

Dans le bouillon ensemencé avec le sang les éléments groupés en chaînettes dominent, semblables à ceux que nous avons constatés dans les observations II et IV. Mais à côté

de ces éléments on observe un certain nombre de diplobacilles mobiles avec leur halo clair, et tous les caractères généraux que nous avons décrits pour les diplobacilles retirés de l'urine dans les observations II et III.

Dans l'urine au contraire les diplobacilles dominent, mais à côté d'eux on reconnaît quelques chaînettes formées par des bacilles le plus souvent groupés deux par deux, chaînettes immobiles et comptant en général de 5 à 9 éléments.

Nous avons été vivement frappés de ces résultats, auxquels, instruits par nos précédentes recherches, nous étions loin de nous attendre. Jusque-là en effet nous avions vu constamment les éléments en streptocoques disparaître du sang le jour où les urines devenaient fertiles, c'est-à-dire dès le premier jour de la défervescence.

Comment interpréter alors cette coexistence des micro-organismes à la fois dans l'urine et dans le sang? Nous ne voyons d'autre explication plausible que celle-ci : le 14 novembre, jour de la prise des urines, nous étions en pleine défervescence, mais aussi nous nous trouvions à la veille d'une rechute passagère qui est venue interrompre pendant quarante-huit heures cette défervescence, et a dû provoquer la repullulation dans le sang des germes pathogènes. Quant à la présence simultanée des deux éléments (diplo et streptobacilles) dans le sang, il faut n'y voir assurément qu'une preuve à l'appui de la doctrine que nous soutiendrons ultérieurement, que ces micro-organismes ne sont que des formes différentes, des modes de groupement divers ou des phases d'évolution du même micro-organisme. Et en effet ces éléments semblent très difficiles à dissocier, à isoler l'un de l'autre : en tube d'Esmarch nous avons même pu constater que les colonies développées après ensemencement et qui avaient cet aspect en glacier que nous avons assigné aux colonies du diplobacille cultivé précédemment à l'état de pureté, contenaient à la fois des chaînettes de streptobacilles et du diplobacille encapsulé.

Observation VI. — Marie V... — *Grippe grave en* 1890. — *Nouvelle infection en* 1892 *par contagion après une opération*

chirurgicale sur les fosses nasales. Broncho-pneumonie double. — Néphrite infectieuse. — Muguet. — Mort au 14ᵉ jour. — Diplobacille dans le sang et dans les urines. Le diplobacille a été de plus retrouvé dans des préparations du sang à l'état frais.

Marie V..., 19 ans; elle est amenée le 24 février 1891, au nº 11 de la salle des 3ᵉˢ femmes, service de M. Teissier; elle a toujours été très sujette aux bronchites et a eu une grippe grave en 1890. Mais elle a depuis trois ans des polypes muqueux des fosses nasales qui l'incommodent beaucoup et dont elle vient réclamer l'extraction à l'Hôtel-Dieu le 6 février 1892. L'opération a lieu et avec succès, mais la salle dans laquelle elle a été admise (salle Saint-Paul) contient encore bon nombre de malades affectés de grippe, et Marie V... subit à son tour la contagion. Le 18 février elle ressent des points de côté erratiques dans la poitrine, elle éprouve un grand état de faiblesse et le soir même elle s'alite pour ne plus se relever.

A notre premier examen Marie V... ne paraît pas très prostrée et répond bien aux questions qu'on lui adresse; ce dont elle se plaint le plus c'est d'un point de côté prononcé à droite, d'un grand sentiment de dyspnée. Langue saburrale, un peu rouge sur les bords, absence complète d'appétit; constipation dès le début. L'exploration du thorax révèle du côté droit une matité très prononcée depuis l'épine de l'omoplate jusqu'à la base, avec augmentation des vibrations, souffle intense, râles nombreux de moyen calibre aux deux temps, avec bouffées de râles plus fins intermittentes. L'expectoration est abondante et constituée par des crachats teintés en rouge, visqueux et adhérents, au milieu de traînées de crachats purulents. Respiration à 40º.

A la base gauche, râles sous-crépitants nombreux entremêlés de sibilances. Cœur sain, bruits bien frappés, pouls à 120º. Pas d'albumine. Rate donnant une zone de matité à la percussion large de quatre travers de doigt.

Le 27, l'albumine fait son apparition en quantité notable dans l'urine. A partir de ce moment-là l'état général de la malade va en s'aggravant chaque jour. Malgré un traitement énergique : quinquina, inhalations d'oxygène, injections de caféine; et malgré, aussi, l'amélioration de l'état local qui se traduit sur le tracé thermométrique par une tendance très nette à la défervescence complète, l'asphyxie devient plus pénible, la cyanose s'accuse, du muguet apparaît sur la luette et le voile du palais; et Marie V... succombe dans une adynamie progressive, ayant gardé toute sa connaissance.

Recherches bactériologiques : Le 27 février au matin la température rectale de Marie V... étant encore de 40°,5, le doc-

teur Frænkel, préparateur du cours de pathologie à la Faculté, fait une prise de sang dans les mêmes conditions que ci-dessus. Il ensemence immédiatement dans du bouillon de bœuf peptonisé, et les tubes sont placés à l'étuve à 37°. — Le 29, les tubes sont troubles et le microscope permet de reconnaître : 1° des diplobacilles très nets, isolés, mais rares; 2° des streptocoques longs et immobiles ; 3° des streptocoques courts formés de 3, 5 et 7 éléments; examinées à un fort grossissement, ces chaînettes paraissent très nettement constituées par des diplobacilles accouplés. Le 1er mars, les cultures sont extrêmement fertiles. Le 29 février la température étant toujours à 40°,5, M. G. Roux fait un nouvel ensemencement du sang après avoir constaté sur *une préparation fraîche qu'il existe dans le sang des diplobacilles en apparence encapsulés très mobiles* et offrant un double mouvement de trépidation et de translation à distance. Nous constatons aussi pour la première fois ce fait, dont nous avons été très souvent témoins depuis, de la formation très précoce du réseau fibrineux dans le sang des malades atteints de grippe. Ce phénomène donne même lieu à une particularité intéressante, c'est qu'au niveau des nœuds d'intersection des fibrilles fibrineuses se montrent une série de points noirs parfois nettement réfringents, et qui dans certaines parties de la préparation semblent répondre aux descriptions de Pfeiffer et Canon relatives à l'élément qu'ils considèrent comme l'agent pathogène de l'infection grippale.

Le bouillon ensemencé par M. G. Roux contient les mêmes éléments (diplobacilles très courts et streptobacilles); toutefois, il est sensiblement moins fertile que celui qui a été ensemencé par M. Frœnkel deux jours auparavant. C'est qu'on approche du moment de la défervescence. En effet, le 2 mars, la température a déjà baissé d'un degré, et les urines ensemencées le même jour contiennent déjà des diplobacilles en grande abondance; on ne trouve à côté de ces diplobacilles, analogues à ceux qui ont été observés dans le sang, que de très rares chaînettes.

Ces diplobacilles de l'urine ont été ensemencés sur agar et sur pomme de terre le 9 mars. Dès le 10 mars, la culture

sur agar donnait lieu à une colonie très large, mince et transparente. Les cultures sur pommes de terre sont aussi fertiles et les colonies développées, à peine apparentes, ressemblent absolument à celles qui ont été préalablement observées.

Enfin une recherche fort intéressante a été faite à propos de cette malade avec le sérum provenant du sang recueilli aseptiquement par ventouse scarifiée le 5 mars, et conservé ensuite en tube stérilisé. Le sérum spontanément séparé du caillot a été directement injecté le 7 mars chez l'animal pour apprécier la puissance toxique des produits de sécrétion de nos bacilles ; nous reproduirons dans le chapitre suivant ces expériences particulièrement instructives, puisque l'injection de ce sérum a entraîné la production d'accidents gangreneux. Mais dès maintenant nous devons signaler ce fait que les ensemencements faits avec le sérum le 7 mars suivant sont restés stériles, malgré sa grande toxicité ; les micro-organismes semblent donc avoir été comme emprisonnés dans le caillot.

Nous pourrions rapporter encore plusieurs observations de malades chez lesquels nous avons retrouvé, soit dans le sang, soit dans les urines, les micro-organismes que nous venons de décrire, des diplobacilles plus fréquemment du reste ; mais, outre que, dans ces cas, des cultures systématiques n'ont pas été faites ou des inoculations chez l'animal réalisées afin de contrôler la nature exacte du parasite, ces faits calqués étroitement sur les précédents n'ajouteraient rien aux notions essentielles qui en dérivent et que nous allons essayer maintenant de dégager.

Le premier fait qui semble ressortir tout d'abord des examens bactériologiques précédents, c'est que dans un certain nombre de cas de grippe bien avérés (plus de dix faits personnels actuellement) nous avons rencontré, avant toute espèce de complication ou d'association pathologique, un même micro-organisme que nous n'avons encore jamais observé en dehors de la grippe. Nous avons en effet examiné de la même façon une série de cas de bronchites catarrhales, fièvre herpétique, pneumonie même, cas ayant avec la grippe des allures de parenté assez étroite ; nous avons exploré le

sang et les urines, nos recherches ont été constamment vaines.

De plus, bien que ce micro-organisme ait avec des microbes déjà connus une certaine ressemblance (pneumo-bacille de Friedlænder par exemple), il se différencie nettement par ses caractères propres, par sa présence dans le sang ou certaines autres humeurs de l'organisme, enfin par son évolution toute spéciale sur les différents milieux de culture. Sa présence toutefois dans les liquides de l'organisme est très fugitive; c'est au moment de l'acmé fébrile qu'on a le plus de chance de le rencontrer dans le sang; dès que la fièvre s'atténue, il y devient plus rare; il disparaît dès que la défervescence s'accuse franchement, mais on peut l'y retrouver au moment de la rechute si fréquemment du reste constatée dans l'évolution grippale (observation IV).

Dès que la défervescence fébrile s'annonce, surtout si la rate diminue brusquement de volume, c'est dans l'urine qu'il convient de chercher les organismes. Stériles le plus souvent tant que l'invasion fébrile n'est pas terminée, elles ne commencent à donner des ensemencements fertiles que lorsque le thermomètre annonce l'approche de la défervescence; souvent cette période propice ne dure que quelques heures ; s'il y a de la néphrite infectieuse, la présence des diplobacilles dans la vessie peut être constatée plusieurs jours consécutifs.

Dans le sang, nous l'avons vu, c'est plus souvent à des éléments groupés en chaînettes que nous avons eu affaire (streptobacilles); ce n'est qu'exceptionnellement que nous y avons rencontré les diplobactéries ; toutefois, nous estimons que cette dernière forme doit se développer assez fréquemment aussi dans ce milieu; il doit s'agir ici d'une question d'heure et peut-être même de mode d'exploration, l'expérience nous ayant démontré que ce dernier élément est facilement décelable dans les préparations de sang examinées à l'état frais.

En tous cas, les chaînettes streptobactériennes ont des caractères particuliers qui permettent d'affirmer qu'elles n'ont rien de commun avec le streptocoque vulgaire. Le bouillon ensemencé et fertile, bien que contenant des grumeaux apparents (ceux-ci tiennent vraisemblablement à de petits coa-

gulums sanguins), est uniformément trouble et les colonies sur agar, bien qu'offrant un caractère légèrement ponctué, semblent formées de petites gouttelettes transparentes accolées et s'étendant sur toute la longueur de la ligne de strie. Les cultures sur pomme de terre ne se développent pas. Enfin, point beaucoup plus important : le bouillon contenant une culture pure de ces éléments en chaînettes, ensemencé sur gélatine, donne naissance à des colonies dont les éléments constitutifs ne sont plus groupés en chaînettes, mais ont repris la forme diplobacillaire (voir fig. IV).

Les diplobacilles semblent bien en effet représenter la forme essentielle ou typique de l'élément infectieux. On peut les observer dans le sang à l'état frais : là on les voit très nettement constitués par deux bacilles accolés bout à bout, bacilles courts dont le diamètre transversal est parfois presque égal au longitudinal, de façon à donner à l'élément la forme d'un diplocoque. Mais d'autres fois le diamètre longitudinal est nettement allongé, si bien que la nature bacillaire de l'organisme est indéniable ; ces diplobacilles sont entourés d'un halo clair très réfringent qui semble constituer une véritable capsule ; ils sont animés de mouvements très vifs de translation en masse ; mais ils ont aussi des mouvements de trépidation ou de rotation sur eux-mêmes, tels qu'ils se placent souvent perpendiculairement à la lamelle : on les voit alors en raccourci et dans cette situation ils pourraient être confondus avec des cocci. Ils sont assez volumineux et leur grand diamètre est parfois nettement supérieur à celui d'un globule rouge. Du reste, ainsi que nous allons le voir, ils sont sujets à des variations de volume considérables.

Dans la grande majorité des cas, c'est le diplobacille recueilli dans l'urine que nous avons cultivé. Le bouillon de bœuf peptonisé ne se trouble guère qu'après trente-six heures de séjour à l'étuve à 37°. Au bout de quarante-huit heures, quelquefois même seulement au bout de trois jours, il est manifestement trouble, opalin et cela très uniformément. Il n'y a ni flocons ni voile à la surface. Il contient alors des diplobacilles très courts et qu'on serait tenté parfois de prendre pour des

diplocoques si des cultures sur d'autres milieux ne venaient démontrer la nature bacillaire de ces éléments. Ces organismes sont très mobiles, comme ceux qui ont été décrits dans le sang et présentent le même double mouvement de rotation sur leur axe et de translation. Colorés, ils se rapetissent encore et leur ressemblance avec des diplococci s'accentue; ils perdent alors leur mobilité; ils gardent mal les couleurs basiques d'aniline, deviennent très apparents sous l'influence de la double coloration d'Ehrlich; mais le meilleur moyen de les bien mettre en évidence et d'obtenir une coloration durable est de recourir au procédé de Ziehl. Différents essais successifs ont montré que ces bacilles ne décolorent pas par la méthode de Gram.

En tube d'Esmarch, ce bouillon ensemencé donne naissance à des colonies qui se développent aisément à 20°; ces colonies sont déchiquetées sur leurs bords, très découpées; elles offrent un point central obscur autour duquel la colonie s'étale comme les pétales d'une fleur (aspect héliantiforme). La figure II donne une idée très nette de ces colonies observées à différentes époques de leur évolution. Elles ont un aspect irisé et à la loupe elles offrent la disposition en glacier qui se rencontre dans les colonies dues au bacille d'Eberth. Elles ne sont pas liquéfiantes.

Sur agar, les colonies se développent avec une grande exubérance et une grande rapidité; dès le lendemain de l'ensemencement, on peut voir de chaque côté de la ligne de strie la colonie blanchâtre et transparente s'étendre en nappe avec des contours sinueux. Ici les éléments s'allongent nettement; la nature bacillaire n'est plus douteuse, et si, après avoir fait agir sur la préparation une solution d'acide acétique au 100° suivant la méthode de Friedlænder, l'on colore avec le procédé de Ziehl (fuchsine phéniquée), il semble qu'on ne puisse révoquer en doute la présence d'une capsule.

Sur la pomme de terre les cultures ont un caractère tout à fait typique et qui semble bien différencier nettement ce micro-organisme. C'est à peine si les colonies ici sont apparentes; souvent même, si l'examen microscopique ne venait lever les doutes, on pourrait croire que les ensemencements

sont stériles. C'est à peine si l'on aperçoit à jour frisant un léger glacis au niveau et autour de la strie, glacis un peu humide et qui donne à la culture l'apparence d'une culture de bacille d'Eberth. Mais sous le microscope on constate la présence de bacilles très longs, groupés souvent deux à deux, parfois isolés, dans certains points entourés d'un halo qui pourrait faire croire à la présence d'une capsule; mais ici l'existence de la capsule est très douteuse. Par contre, au bout de deux semaines environ, on peut voir à une ou aux deux extrémités de ces bacilles se développer des points blanchâtres très arrondis, très réfringents, qui paraissent bien être des spores; quelques-uns même se détachent des bacilles et sont libres au milieu des préparations (voir planche III).

Nous aurons à examiner ultérieurement les rapports ou les analogies qui peuvent exister entre nos micro-organismes et ceux qui ont été incriminés par différents auteurs comme les agents primitifs de l'infection grippale; nous nous contenterons à la fin de ce chapitre de discuter les relations des deux éléments spéciaux que nous avons isolés chez nos malades.

Nous sommes disposés à penser que ces éléments ne sont que des formes différentes, des phases d'évolution peut-être du même agent pathogène, et cette façon d'envisager les choses n'est pas sans s'appuyer sur des faits d'une sérieuse valeur. C'est d'abord la présence simultanée des deux éléments chez le même malade, en dehors de toute complication ou association morbide; puis la présence successive de la forme streptobactérienne dans le sang et de la forme diplobacillaire dans l'urine, la première disparaissant au moment de l'apparition de l'autre. C'est ensuite ce fait nettement constaté de l'ensemencement sur gélatine de la forme streptobactérienne, donnant lieu dans ces nouvelles cultures à la forme diplobacillaire (obs. II), ou bien encore l'ensemencement du streptobacille, constaté dans le sang, dans les urines du même malade à une époque où celles-ci sont encore stériles, cet ensemencement donnant naissance à une culture confluente de diplobacilles mobiles caractéristiques.

En d'autres termes les chaînettes en streptobactéries con-

statées dans le sang de nos malades ne seraient autre chose que des chaînettes composées de diplobacilles abouchés bout à bout (*des streptobacilles en d'autres termes*) et disposés à se segmenter plus tard. Affaire d'évolution plutôt peut-être qu'influence de milieu de développement.

La première pensée qui vienne à l'esprit en présence de ces résultats un peu inattendus est assurément une idée de doute ; et nous-mêmes avons dû nous demander tout d'abord si nous n'étions pas victimes d'une erreur d'interprétation d'abord, d'expérimentation ensuite, et si nous ne nous étions pas trouvés en face de deux éléments associés et très difficiles à séparer l'un de l'autre. Nous ne le pensons pas ; nous croyons avoir eu toujours affaire à des cultures pures, sauf dans deux ou trois circonstances qui nous sont parfaitement connues. D'ailleurs, la série des expériences que nous allons rapporter dans le chapitre suivant et qui vont servir à établir le pouvoir pathogène de notre micro-organisme, rendront plus évidente encore la notion de son *polymorphisme*, notion qui nous permettra plus tard de tenter la synthèse des travaux publiés jusqu'ici sur la pathogénie de la grippe.

(*A suivre.*)

II

NOTE SUR UNE SUBSTANCE ISOLÉE

DES

CULTURES DU BACILLE DE LA MORVE

Par M. A. BABES

(TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PATHOLOGIE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE BUCAREST)

Dès que l'on a constaté que la plupart des microbes pathogènes agissent par des produits chimiques, nous nous sommes attachés à étudier la nature de ces substances, à isoler ces toxines et, guidé par M. V. Babes, directeur de notre Institut, à expérimenter sur leurs effets. Nous avons étudié successivement à ces points de vue les microbes de la morve, de la diphtérie des oiseaux et de l'homme, et certains microbes qui entrent dans l'étiologie des septicémies hémorrhagiques.

En suivant les méthodes indiquées par M. Hankin dans son étude sur l'albumose du charbon [1], de même que les procédés de MM. Roux et Yersin[2], Fränkel et Brieger[3], nous sommes arrivés à isoler, dans les cas cités, une ou plusieurs substances, ressemblant aux corps considérés par M. Hankin comme des albumoses, ou bien à ceux que MM. Roux et Yersin considèrent comme des enzymes (ferments non figurés).

1. HANKIN, *British. med.*, 1889, p. 810.
2. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 juin 1889.
3. *Berlin. klin. Wochensch.*, 1890, nos 11 et 12.

Nos recherches sur les substances isolées des centres nerveux d'hommes et d'animaux morts de la rage, des cultures pures de la diphtérie des pigeons et de la morve, ont été exposées devant la Société royale de médecine de Londres, par M. E. Hankin et mentionnées dans son *Rapport on the conflict between the organism and the microbe* publié dans le *British medical Journal* de juillet 1890.

Depuis lors nous avons continué ces recherches dans le but de déterminer le plus précisément possible le chimisme de ces substances, ainsi que d'établir la valeur qu'elles ont comme moyen de diagnostic et de traitement.

Dans cette communication nous ne donnerons que quelques résultats de nos recherches sur la morve.

Les cultures pures du bacille de cette maladie nous ont fourni une substance que nous avions nommée *malléine* (v. *Archives de médecine exp.*, n° 5, 1891), mais qui diffère de la malléine de M. Hellmann et de M. Preusse. En effet, l'émulsion que préparent ces auteurs, plusieurs fois filtrée et stérilisée à diverses températures et mélangée à de l'acide phénique, donne toujours une réaction locale. L'élévation de la température des animaux morveux sous l'influence de cette émulsion s'observe rarement après dix heures, le plus souvent elle n'apparaît qu'après dix-huit heures et seulement après une deuxième injection de 5 centigr. Notre substance se comporte tout autrement. Pour éviter toute confusion possible, surtout en Allemagne où notre publication antérieure[1] semble avoir passé inaperçue, nous proposons pour notre substance le nom de *morvine*, que nous allons employer dorénavant.

Nous avons préparé la morvine de plusieurs manières. Tout d'abord nous avons suivi un procédé, presque identique en principe aux méthodes employées pour la préparation des albumoses normales et qui est en résumé le suivant : le filtrat du bouillon peptonisé de culture pure de morve est soumis, après avoir été acidulé, à une température constante de 78° C. au bain-marie afin d'éliminer l'albumine ; le liquide filtré est ensuite saturé de sulfate d'ammonium ou de magnésium,

1. V. Babes, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1891, n° 14, pp. 4-7.

agité longtemps à l'aide d'un système de baguettes. Le précipité déposé après vingt-quatre heures est soumis à la dialyse, qui s'effectue ou bien à la température ambiante, — et alors on ajoute une solution de thymol pour empêcher la fermentation, — ou bien à une température constante de 45° C. dans un dialysateur spécial. La dialyse a été considérablement hâtée de cette manière. Dès que le contenu du tube dialysateur ne donne plus la réaction de l'ammoniaque ou de l'acide sulfurique, on interrompt la dialyse. Le liquide dialysé, d'une couleur brune plus ou moins foncée, est filtré par les bougies Chamberland[1] et concentré dans le vide à une température de 40° C. dans un thermostat spécial. Le reste de l'évaporation dissous dans un peu d'eau est versé dans l'alcool afin de débarrasser la substance des ptomaïnes qu'elle pourrait contenir ; dix minutes après l'abondant précipité floconneux est filtré de nouveau, séché et redissous dans un mélange à parties égales d'eau et de glycérine stérilisées.

Ce procédé très long a été abandonné et nous lui avons substitué le procédé indiqué par MM. Roux et Yersin, modifié sur quelques points par Brieger et Fränkel, dans la préparation de la toxine de la diphtérie, après nous avoir convaincu que la nature des produits obtenus de ces deux manières ne diffère pas essentiellement.

Enfin nous avons adopté le procédé suivant, plus expéditif que les autres et donnant une substance plus pure que celles obtenues par les autres méthodes :

Le liquide filtré des cultures pures de morve dans du bouillon de cheval est versé dans un mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther; l'agitation à l'aide d'un système de baguettes pendant quinze à trente minutes fait se déposer une substance homogène et pure, la *morvine*. On la fait dissoudre complètement dans l'eau et on la purifie par dialyse des substances minérales (sels), ptomaïnes et autres. La morvine dialysée[2], séchée dans le vide à 40° C. dans un ther-

1. Comme cette filtration diminue l'activité spécifique de la morvine et comme le contenu du tube dialysateur est déjà stérilisé, nous l'avons supprimée.

2. La dialysation n'est pas indispensable ; nous ne l'avons employée dans quelques cas qu'à titre d'essai pour la détermination du chimisme de notre substance.

mostat, est dissoute ensuite, selon le besoin, dans un mélange d'eau et de glycérine stérilisées, dans la proportion de 5 centigr. pour 10 cc. (solution normale).

Ce dernier procédé, dans lequel nous employons de grandes quantités de bouillon de culture, nous a permis d'isoler en même temps une ptomaïne très toxique, qui fera l'objet d'une autre communication. Le fait surprenant que les produits obtenus par ces divers procédés ne diffèrent que peu quant à leurs propriétés physiques et à leur réaction générale, et presque en rien quant à leurs effets toxiques, vaccinaux et thérapeutiques, démontre que la substance active est incorporée dans les produits normaux du bouillon employé, qu'elle est précipitée en même temps que les peptones ou les albumoses, et en général avec des substances insolubles dans l'alcool. Dans notre dernier procédé, les expériences nous ont démontré que la substance active s'attache en même temps que la peptone normale sur l'appareil d'agitation. En effet le bouillon stérile, non infecté, que nous avons traité par le même procédé, nous donne une substance ressemblant beaucoup à la morvine par ses propriétés physiques et ses réactions chimiques et physiologiques générales; ce n'est que l'absence de l'activité spécifique de la morvine qui la distingue essentiellement de cette dernière substance. . . . . . .

Nos recherches sur le chimisme de la morvine, ainsi que des substances actives isolées des centres nerveux de l'homme et des animaux enragés, des cultures des microbes de la diphtérie et de la tuberculose aviaires et de quelques septicémies hémorrhagiques, nous font penser que ces substances qui en quantités presque infinitésimales ont des effets si puissants, quelquefois terribles, peuvent être regardées comme appartenant au groupe des *enzymes* (ferments non figurés)[1]. Nous sommes d'accord à cet égard avec MM. Roux

1. Quoique M. Koch n'admette pas que la substance active de sa tuberculine soit un enzyme, puisqu'elle se décompose à des températures élevées quand elle est en solution aqueuse, tandis que dans une solution glycérinée elle résiste longtemps à des températures élevées, nous sommes cependant disposé à penser que c'est toujours à un enzyme qu'on doit attribuer principalement les effets de la tuberculine. En effet, Jacobson (*Zeits. f. Phys.*, Hf. 4 et 5) a montré dernièrement que les enzymes deshydratées (sèches) supportent de hautes températures, jusqu'à 150° C.

et Yersin, Maffucci, Vaillard et Vincent, etc. Quant aux tentatives des auteurs allemands, et surtout de Brieger, de déterminer le chimisme proprement dit de ces substances par des réactions spéciales et par analyse élémentaire en nous donnant même des formules empiriques, nous ne les avons pu suivre et nous admettons sur ce point les vues de MM. Proskauer et Weil et surtout les opinions exposées par M. Duclaux dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

Nous ne croyons pas cependant la question résolue et nos recherches dans cette direction continuent.

Quoi qu'il en soit, la morvine est une substance beaucoup plus active que la tuberculine de Koch.

Le tableau suivant donne la différence de réaction de ces deux substances injectées à deux lapins bien portants :

	TEMPÉRATURE avant L'INJECTION.	TEMPÉRATURE APRÈS L'INJECTION.							
		11 h. 45	12 h. 55.	1 h. 45.	3 h. 45.	4 h. 45	6 h.	7 h.	8 h.
Lapin auquel on a injecté la tuberculine.	38°,3	38°,5	39°,2	39°,8	39°,8	40°	40°,1	39°,5	39°,4
Lapin auquel on a injecté la morvine.	38°,3	39°,8	40°	40°	40°,4	40°	40°,8	40°,3	40°

Tandis que les animaux sains supportent presque impunément les injections de morvine, les animaux morveux réagissent même à des doses minimes (2 milligr.) d'une manière tout à fait surprenante. Un cheval morveux, par exemple, auquel on a injecté 5 milligr. de morvine à l'École vétérinaire est mort rapidement présentant une fière intense et des phénomènes d'adynamie profonde.

Les tableaux suivants font voir la différence de la température entre les animaux sains et les animaux morveux auxquels on a injecté la morvine.

Cobaye morveux (orchite manifeste) injecté sous la peau avec 50 centigr. de solution normale de morvine.

	TEMPÉRATURE avant L'INJECTION.	TEMPÉRATURE APRÈS L'INJECTION.						
	12 h.	1 h.	2 h.	3 h. 30.	4 h. 30.	6 h.	8 h.	10 h.
Cobaye morveux.	38°,4	39°,7	39°,4	39°,5	39°,4	39°,4	39°,4	38°,9
Cobaye sain.	38°,3	38°,5	38°,3	38°,4	38°,8	38°,5	38°,5	38°,9

Cheval sain, injecté à 3,30 du soir, 0,50 cc. solution normale de morvine.

TEMPÉRATURE AVANT L'INJECTION.	TEMPÉRATURE APRÈS L'INJECTION.					
3 h. 30	5 h.	6 h.	7 h.	8 h.	9 h.	10 h.
37°,9	37°,9	38°,4	38°,6	38°,9	38°,8	38°,8

Cheval morveux (diagnostic confirmé par expér.), injecté à 10 h. du matin, 0,50 cc. solution normale de morvine.

TEMPÉRATURE AVANT L'INJECTION.	TEMPÉRATURE APRÈS L'INJECTION.						
10 h.	11 h.30	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.	7 h.
37°,5	38°,8	38°,2	39°,3	39°,1	39°	38°,6	38°,6

On peut habituer les animaux aux doses assez élevées de la morvine et ces animaux gagnent par ce procédé une certaine résistance contre l'infection morveuse.

Ainsi les injections répétées de morvine ont rendu réfractaires à la morve plusieurs cobayes. Voici en résumé la manière dont nous avons procédé pour atteindre ce but :

Nous avons commencé par la dose de 2 milligr. et demi (un demi-cc. solution normale) de morvine que nous n'avons répétée qu'après le retour de la température normale.

Si les animaux ne présentent plus de réaction fébrile, ou si cette réaction est insignifiante, on double la dose de morvine.

La durée de ce traitement a été variable selon les cas. Après un repos de huit à quatorze jours, les animaux traités de cette manière ont été infectés avec des cultures virulentes de morve. On infectait en même temps des cobayes de contrôle. Les animaux qui ont subi le traitement préventif ont résisté souvent à une deuxième et même à une troisième infection, tandis que tous les autres cobayes sont morts de la morve.

Le dosage de la morvine est de la plus grande importance pour la réussite de la vaccination. Il est encore plus nécessaire quand il s'agit d'employer la morvine comme moyen thérapeutique. Pour les cultures d'un même âge on peut déterminer, une fois pour toutes, le titre de la substance, le degré de son activité spécifique. Si l'âge des cultures employées est différent, il faut déterminer ce titre pour chaque cas particulier. Le plus expéditif et peut-être le seul moyen de déterminer ce titre, c'est d'établir quelle est la plus petite quantité de morvine capable de produire une fièvre d'une certaine intensité chez les cobayes morveux. (Cette même méthode a été aussi employée par M. Koch dans l'évaluation du titre de la tuberculine). C'est par cette dose minime (2 milligr. et demi) qu'on commence le traitement préventif ou curatif, et on ne l'augmente pas, même si l'on applique le traitement aux chevaux. En ce qui concerne l'augmentation successive des doses pendant le traitement de la morve déjà déclarée, nous avons observé la même règle, que nous suivons quand il s'agit de prévenir la maladie.

En agissant de cette manière nous sommes arrivés à guérir un cheval morveux, dont la maladie fut diagnostiquée par tous les moyens, cliniques et bactériologiques. Après

une réaction très violente qui faisait croire à une aggravation de la maladie, l'amélioration commença à se prononcer, croissant de jour en jour, jusqu'à ce que la morve ne fut plus cliniquement constatable. L'animal succombant quelques mois après, à la suite d'un tétanos traumatique, il ne fut pas possible de découvrir, par l'examen anatomo-pathologique et bactériologique des organes, le moindre indice de la morve si manifeste auparavant. Nous avons donc à enregistrer un cas de guérison de morve, fait d'autant plus important que cette maladie passait pour incurable.

Arrivés à la fin de cette courte communication nous pouvons conclure :

1° Le bacille de la morve produit des substances chimiques, toxiques et vaccinales;

2° On les obtient par précipitation dans l'alcool à 86° ou bien par saturation avec le sulfate d'ammonium ou de magnésium, ou bien par précipitation dans un mélange d'alcool absolu et d'éther, du filtrat des cultures en bouillon ou du filtrat de l'émulsion des cultures sur pommes de terre.

3° La méthode de précipitation dans l'alcool absolu et l'éther est préférable, tant au point de vue de la rapidité de ce procédé qu'au point de vue de la pureté de la substance qu'on peut débarrasser d'une ptomaïne toxique.

4° Ces substances ont une action thermogène et toxique plus forte que la tuberculine de Koch. Elles ont beaucoup d'analogie avec les enzymes.

5° Elles ne produisent pas de réaction locale; on observe seulement une fièvre plus ou moins passagère selon l'espèce de l'animal, quelquefois on constate des convulsions. Les doses plus fortes et répétées amènent la mort avec néphrite et marasme.

Ces substances ne produisent jamais la morve.

6° L'action de ces substances, que nous avons nommées dans leur ensemble la *morvine*, est beaucoup plus manifeste chez les animaux morveux que chez les autres. Par le dosage indiqué, nous sommes arrivé, à l'aide de ces substances, à vacciner souvent contre la morve et même — exceptionnellement — à guérir la maladie déjà manifeste.

III

NOTE SUR UNE
ESPÈCE PARTICULIÈRE DE STREPTOCOQUE
RETIRÉ DU SANG D'UN HOMME ATTEINT DE SCARLATINE[1].

Par MM. **D'ESPINE** et **De MARIGNAC** (de Genève).

PLANCHES V ET VI

Nous avons retiré du sang d'un homme atteint de scarlatine un streptocoque en culture pure. En le comparant à d'autres streptocoques vulgaires, nous avons trouvé qu'il présentait des caractères différentiels assez nets pour mériter l'attention, sans vouloir préjuger la question de savoir s'il est la cause réelle de la maladie, puisque l'inoculation à l'homme, seule preuve absolue, ne peut être tentée.

Voici d'abord un résumé de l'observation qui a servi de base à notre travail :

Le nommé Pierre C..., âgé de 26 ans, entre à l'hôpital cantonal de Genève (service de M. le professeur Julliard) le 24 août 1891, pour un écrasement du pied droit. Le même jour il subit l'amputation de Chopart. La plaie n'aboutit pas à une réunion immédiate. Au bout de plus de deux mois elle prend un mauvais aspect, se recouvre de fausses membranes. On se décide le 7 novembre à faire un raclage des granulations à la curette tranchante et on fait un pansement antiseptique. Le lendemain, 8 novembre, frisson, fièvre qui continue les jours suivants et s'accompagne deux jours après, le 9 novembre, d'une angine pultacée. Le 12 novembre, cinquième jour de la fièvre, qui atteint ce jour-là son acmé (40°), *éruption scarlatineuse* typique, qui se généralise

1. Un résumé de ce travail a été lu à l'Académie de médecine dans sa séance du 7 juin 1892.

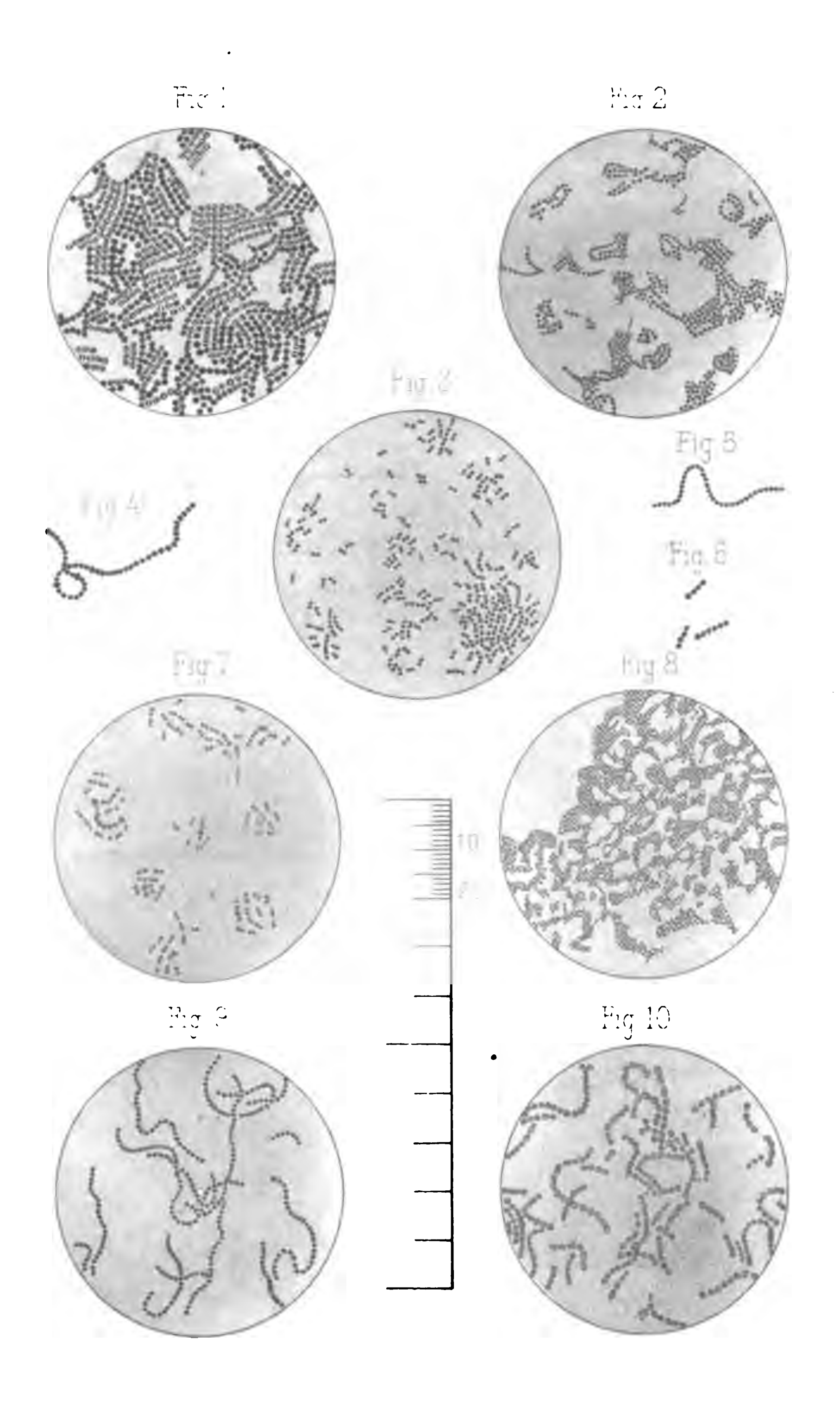

Fig 1
Fig 2
Fig 3
Fig 4
Fig 5
Fig 6
Fig 7
Fig 8
10
Fig 9
Fig 10

Fig 11

Fig 12



Fig 13



Fig 14



Fig 15



G Babcki ad nat del

G Masson Editeur

Nicolet lith

bientôt sur tout le corps et s'accompagne d'albuminurie qui disparaît le septième jour avec la fièvre. Pas de complications.

Desquamation générale, pathognomonique, commençant dans le cours de la deuxième semaine, pour finir vers le quarantième jour. La plaie a rapidement guéri après l'opération, elle était fermée trois semaines après le début de la scarlatine. En résumé, scarlatine vraie, sans complications, rentrant par son étiologie dans la catégorie des faits décrits par sir James Paget et le professeur Trélat sous le nom de *scarlatine chirurgicale*.

Pendant l'éruption, c'est-à-dire le deuxième jour après son apparition, l'un de nous a retiré du sang du doigt un streptocoque à chaînes très longues et flexueuses.

La présence des streptocoques a été déjà souvent constatée dans le cours de la scarlatine, surtout dans les complications de cette maladie, angines, bubons suppurés, otites, pleurésies, phlegmons diffus, néphrites, etc.

La plupart des auteurs de ces observations, Cornil et Babes[1], Frænkel[2], Raskin[3], Bourges[4], etc., ont considéré le streptocoque, non comme le microbe de la scarlatine, mais comme un agent d'infection secondaire, cause de la complication. Ils l'ont identifié avec le streptocoque pyogène vulgaire. C'est aussi à cette opinion que paraît se rattacher l'auteur de l'article *Scarlatine* dans le nouveau Traité de médecine, M. Guinon.

Le *Streptococcus pyogenes* est identifié aujourd'hui par la plupart des bactériologistes avec le *Streptococcus erysipelatis* de Fehleisen, opinion que nous partageons également. C'est un microbe à virulence des plus variables, comme l'ont démontré une série de travaux, parmi lesquels nous citerons ceux de Widal[5] et de Roger[6], travaux qui prouvent d'une manière évidente que l'action pathogène sur les animaux ne peut pas être regardée comme un élément de différenciation utile entre les divers streptocoques.

1. 3e édition.
2. Des angines de la scarlatine, *Thèses de Paris*, 1891; voir également *Gaz. hebd.*, 1891, p. 146.
3. *Deutsche med. Wochenschr.*, p. 1097.
4. *Centrabl. f. Bacteriol.*, 1889, Bd V, pp. 433 et 465.
5. *Thèses de Paris*, 1889.
6. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1889, p. 671.

Cependant, quelques autres savants ont réussi à isoler du sang ou des organes des scarlatineux un streptocoque auquel ils ont attribué un rôle important dans cette maladie, en cherchant à le distinguer du streptocoque vulgaire. Nous citerons en particulier : Klein[1], Kurth[2] et Babes[3]. Pour Babes, le streptocoque qu'il a tiré de 18 cas de scarlatine différerait du pyogène, en ce qu'il est plus petit, moins virulent, plus difficile à colorer et parce qu'il se développe moins bien dans la gélatine. Cependant dans leur 3e édition des *Bactéries* (2e vol., p. 266) Cornil et Babes considèrent ce streptocoque comme une variété peu constante du pyogène.

Nous avons repris la question en comparant le streptocoque retiré du sang de la scarlatine pendant l'éruption à des streptocoques d'autres provenances.

Voici l'énumération des souches qui ont servi à cette étude comparative :

I. — Streptocoque retiré du sang d'un homme pendant l'éruption de la *scarlatine* (D'Espine).

II. — Streptocoque d'*érysipèle*, provenant de l'Institut Pasteur et qui nous a été envoyé par le Dr Roux.

III. — Streptocoque d'*érysipèle de la face* (cas mortel), envoyé par M. le Dr Dor, de Lyon.

IV. — Streptocoque *pyogène*, retiré d'une pleurésie purulente (cas mortel), consécutive à un abcès rétro-pharyngien (D'Espine).

V. — Streptocoque d'une *fausse membrane diptéritique*, rejetée par la plaie au moment de la trachéotomie (D'Espine).

VI. — Streptocoque *pyogène*, retiré du pus d'une adénite sous-maxillaire (Marignac).

VII. — Streptocoque *pyogène*, retiré d'un bubon sous-maxillaire dans le cours d'une angine diphtéritique (D'Espine).

VIII. — Streptocoque de *broncho-pneumonie*, après la trachéotomie pour croup (cas mortel) (D'Espine).

IX. — Streptocoque d'*angine simple*, retiré du dépôt diphtéroïde d'une amygdale. Absence du bacille de Löffler constatée (D'Espine).

X. — Streptocoque de la *salive* d'un homme sain, retirée du sang d'une souris tuée par l'inoculation de la salive (Marignac).

1. 15th *annual Report of the local government Board*, 1885-86. Suppl. p. 90.; — 16th. *Id.*, 1886-87, p. 367.
2. *Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt*, 1891, Bd VII, p. 389.
3. *Bacteriol. Untersuch. über septische Processe des Kindesalter*, Leipzig, 1889.

I. Sérum coagulé. — Les colonies du streptocoque de la scarlatine sur sérum Löffler coagulé (inoculé avec des bouillons) tendent à s'étaler, quand elles ne sont pas trop nombreuses et serrées; elles deviennent plates et jaunâtres avec l'âge et prennent un reflet nacré et irisé (fig. 11), les neuf autres souches forment des colonies hémisphériques, très petites, ayant peu de tendance à s'accroître à la périphérie, présentant une teinte grise transparente au début, tournant plus tard au blanc opaque (fig. 12).

Si l'on prend des empreintes de ces colonies au bout de vingt-quatre heures et qu'on les colore au bleu de méthylène, on constate des aspects différents, toujours identiques pour la même espèce, qui nous ont permis de classer nos dix souches en trois groupes.

1er *groupe.* — Ce groupe est représenté par les deux souches d'érysipèle (II et III), par les souches de streptocoques pyogènes (IV, VI, VII) et par le streptocoque retiré d'une membrane diphtéritique (V).

Longues chaînes, bien nettes, formées de gros grains, ayant 1µ,3 de diamètre en moyenne, en général de forme lenticulaire. La lentille est souvent formée de deux moitiés séparées par un espace clair, qui représente le mode d'accroissement par scissiparité dans presque toute la longueur de la chaîne (voir fig. 1).

2e *groupe.* — Représenté seulement par le streptocoque de la scarlatine (souche I).

La disposition en chaînes est moins nette que dans le premier groupe, mais néanmoins elle existe partout. La plupart des chaînes sont longues. Quelques chaînes cependant sont courtes, formées seulement de quelques grains. Ces chaînes présentent en général une incurvation très marquée, formant des arcs de cercle ou même de véritables volutes. Les grains sont ronds, ils ont la moitié du diamètre des grains du premier groupe, en moyenne 0µ,7 (voir fig. 2). Ils ne présentent presque jamais trace de scissiparité. Il nous semble, d'après nos observations dans le bouillon, que les chaînes s'accroissent principalement par leurs extrémités, le dernier anneau étant souvent renflé comme un bourgeon.

3e *groupe*. — Représenté par un streptocoque de broncho-pneumonie (souche VII), un streptocoque trouvé dans une angine diphtéroïde simple (souche IX) et le streptocoque de la salive de l'homme sain (souche X).

Présence et prédominance, dans la plupart des préparations, de diplocoques, donnant des dessins qui ressemblent à des colonies de staphylocoques. On distingue néanmoins aussi des chaînes, formées par l'accolement d'un certain nombre de diplocoques. Ces chaînes sont *courtes*, peu ou pas flexueuses; la grosseur des grains est variable, elle est en général intermédiaire entre la grosseur des grains des deux groupes précédents.

Dans la fig. 3 (str. de l'angine simple) et dans la fig. 7 str. de la salive), le diamètre des grains est en moyenne de 0μ,8 à 0μ,9.

II. Bouillon. — Le bouillon est connu depuis longtemps comme un milieu de culture excellent pour les streptocoques. Les chaînes y prennent leur plus grand développement, mais aussi la vitalité s'épuise vite et en général, au bout de trois ou quatre jours, la culture est morte.

L'aspect du dépôt dans le bouillon a fourni à Kurth un moyen de séparer du streptocoque vulgaire pyogène et de celui de l'érysipèle un streptocoque spécial à la scarlatine qu'il appelle *conglomeratus* à cause de la disposition enchevêtrée et en pelotons de ses chaînes. Crookshank[1] dit qu'on peut différencier par les caractères du dépôt dans le bouillon le streptocoque pyogène du streptocoque de l'érysipèle, le premier formant dans ce milieu de nombreux flocons, le second formant un dépôt pulvérulent qui finit par former au fond du tube une membrane granuleuse et adhérente.

Nos expériences ne sont pas favorables à ces opinions. L'aspect du dépôt ne peut donner aucune base sérieuse de classification des streptocoques. La seule différence importante à signaler est celle qui a été décrite récemment par Lingelsheim[2].

1. Congrès d'hygiène de Londres de 1891 (*Semaine méd.*, 1891, p. 330).
2. *Zeitschrift f. Hygiene*, Bd X 1891, p. 2.

Ou bien le bouillon reste limpide et la culture se montre sous forme de flocons plus ou moins ténus, déposés sur les parois du tube ou restés en suspension dans le liquide ; il s'agit alors du streptocoque long caractérisé par la flexuosité et la longueur de ses chaînes, le seul, d'après Lingelsheim, qui soit pathogène.

Ou bien le liquide se trouble uniformément, le dépôt est faible au début et le liquide ne se clarifie qu'au bout d'un temps assez long. Le trouble est produit par la présence de diplocoques disséminés dans tout le liquide et de quelques chaînes très courtes, raides, non flexueuses. Ce streptocoque que Lingelsheim a retiré de la salive humaine et qu'il appelle *streptocoque court*, ne serait pas pathogène pour les animaux.

La première catégorie, celle des streptocoques longs, est représentée par nos sept premières souches, c'est-à-dire par le streptocoque de la scarlatine, les streptocoques pyogènes et ceux de l'érysipèle. L'examen microscopique du dépôt permet de reconnaître que le streptocoque de la scarlatine se distingue en général du streptocoque pyogène par la petitesse et la rondeur de ses grains et par une plus grande flexuosité (voir fig. 4 et fig. 5), distinction moins constante néanmoins que dans les empreintes sur sérum Löffler.

La seconde catégorie, celle des streptocoques courts, est représentée par trois de nos souches VIII, IX et X. Le streptocoque de la salive (souche X) seul correspond à peu près à la description de Lingelsheim. Le bouillon est toujours uniformément trouble et le dépôt, très faible les premiers jours, est formé presque exclusivement de diplocoques avec quelques chaînes courtes ; pas de chaînes longues, flexueuses.

Sauf la première génération, où le bouillon a été inoculé directement avec le sang de la souris, nous n'avons pas réussi à obtenir de nouvelles cultures sur bouillon ; cette souche se propage peu et lentement sur gélatine au touraillon à 20°, elle se développe mal sur l'agar glycériné à 37°. Sur le sérum coagulé au contraire, elle se développe bien et nous avons pu en avoir une série de générations.

Le streptocoque de l'angine simple (souche IX) s'en rap-

proche beaucoup (voir fig. 6). Néanmoins, au bout de deux ou trois jours, le dépôt contient aussi de nombreuses chaînes flexueuses. Même dans quelques cas rares, nous avons obtenu des cultures ne troublant pas le bouillon et où les chaînes prédominent sur les diplocoques.

Le streptocoque de la broncho-pneumonie (souche VIII) est intermédiaire entre les streptocoques courts et les streptocoques longs. Le bouillon est habituellement clair ou légèrement trouble, exceptionnellement uniformément trouble. Les chaînes longues, flexueuses sont la règle. Néanmoins nous le rattachons aux streptocoques courts à cause des *diplocoques* qui se trouvent toujours dans les cultures sur sérum Löffler et sur pomme de terre. Le diplocoque est probablement la forme primordiale dans toute cette famille de streptocoques, forme qui paraît manquer dans les autres. La classe des streptocoques courts, comme on le voit, présente des types de passage à celle des streptocoques longs et n'a pas les caractères tranchés que Lingelsheim a voulu lui assigner. Cet auteur a d'ailleurs observé lui-même que son streptocoque brevis ensemencé dans le sérum liquide donne un dépôt de streptocoque longus, fait que nous avons pu également vérifier pour notre souche IX.

III. Pomme de terre. — Les cultures sur pomme de terre accentuent les signes distinctifs entre les streptocoques longs et les streptocoques courts. Les premiers ne changent pas l'aspect de la pomme de terre. Néanmoins, en prenant une empreinte sur l'endroit inoculé, on voit que Lingelsheim a tort de dire que les streptocoques longs ne se développent pas sur ce milieu. Le streptocoque de la scarlatine en particulier s'y développe en longues chaînes flexueuses, mais avec des caractères d'involution pour les grains qui sont plus gros et déformés (voir fig. 10). Les streptocoques courts forment un dépôt visible sur pomme de terre, une tache d'un gris blanc, comme l'indique Lingelsheim. Nous avons constaté ce fait pour les souches VIII, IX et X. Des empreintes de ces trois souches montrent l'absence complète de longues chaînes, la prédominance des diplocoques, quelques streptocoques courts

et un aspect général de colonies de staphylocoques plutôt que de streptocoques (voir fig. 8).

La même culture (souche VIII) sur pomme de terre inoculée dans le bouillon reprend au bout de deux jours tous les caractères d'un streptocoque à longues chaînes (fig. 9).

Pour le streptocoque de la salive, on peut noter que les grains se déforment, les chaînes courtes se terminent souvent par un grain en forme de bouteille; quelques-uns même prennent la forme de bacilles. Le bouillon qui avait servi à l'inoculation de la pomme de terre, ne contenait pas de longues chaînes.

IV. Lait. — Le streptocoque de la scarlatine (souche I) présente dans le lait un caractère spécial qui permet de le distinguer de toutes les autres souches.

En mettant à l'étuve à 35° un tube de lait inoculé avec ce microbe, on voit dans le cours du deuxième ou troisième jour après l'inoculation le lait se séparer en deux parties, un gros caillot blanc solide et un liquide clair ou petit-lait, dans lequel nage le caillot. Ce caillot se resserre de plus en plus et, au bout de deux ou trois jours, le tube prend l'aspect reproduit par la figure 13. Le haut du tube est occupé par une couche de crème. Ce phénomène s'est reproduit d'une façon constante dans toutes nos expériences.

Klein avait déjà reconnu au streptocoque qu'il avait retiré du sang d'enfants atteints de scarlatine (et des ulcères du pis des vaches de Hendon) cette propriété de coaguler le lait en masse dans les deux ou trois premiers jours d'incubation à l'étuve.

Rien de semblable pour les autres streptocoques. Les deux souches d'érysipèle et la plupart des souches de streptocoques pyogènes n'altèrent pas le lait, qui conserve sa fluidité et son aspect normal.

Deux souches seulement, celle de l'angine simple (souche IX) et celle du bubon diphtéritique (souche VII), ont produit d'une façon constante un épaississement en masse du lait, qui s'est produit assez tardivement et qui n'a aucun rap-

port avec ce que nous venons de décrire pour le streptocoque du sang de scarlatine.

Les streptocoques conservent d'une façon générale leur vitalité assez longtemps dans le lait, même quand il est coagulé.

Ainsi le streptocoque de la souche VII (bubon diphtéritique) était encore vivant dans le lait après un séjour de plus de onze jours à l'étuve à 37°, quoique le lait fût très acide.

V. Gélatine au touraillon. — La gélatine au touraillon, préparée d'après la formule de M. G. Roux (de Lyon), est un excellent milieu de conservation, mais non pas de différenciation pour les streptocoques. En conservant les tubes à l'obscurité et à une température au-dessous de 21°, on voit les streptocoques garder leur vitalité pendant des mois.

L'aspect de ces cultures au bout d'un certain nombre de jours est représenté par les figures 14 et 15. On voit à leur surface de gros grains blancs qui sont des colonies de nouvelle poussée; on pourrait les prendre, au premier abord, pour des colonies étrangères, si l'expérience ne démontrait pas le contraire.

VI. Action pathogène. — Toutes nos souches ont été inoculées, soit à des souris blanches, soit à des lapins dans le tissu sous-cutané de l'oreille. Sauf le streptocoque de la scarlatine qui n'a jamais tué de souris et a eu une action irritante insignifiante sur l'oreille du lapin, toutes les autres souches ont à leur actif la mort d'une ou de plusieurs souris. L'action sur l'oreille du lapin a varié avec la virulence de la souche, tantôt véritable inflammation érysipélateuse, tantôt inflammation plus circonscrite et formation de petits abcès. Nous avons déjà dit pourquoi nous considérions la virulence comme un mauvais moyen de différenciation entre les divers streptocoques, vu sa grande variabilité dans la même espèce.

En résumé, nous tenons à attirer l'attention sur les points suivants :

1. *C. R. de la Soc. de biologie*, 1889, I, p. 507.

1° Nous avons retiré un streptocoque du sang du doigt pris sur un malade atteint de scarlatine, le second jour de l'éruption.

Ce microbe est le seul qui se soit développé dans les bouillons inoculés.

2° Ce streptocoque est un streptocoque long, très flexueux; il présente des caractères spécifiques qui permettent de le distinguer du streptocoque vulgaire d'une part (streptocoque pyogène ou de l'érysipèle) et, d'une autre part, de streptocoques divers qu'on peut ranger dans la classe des *streptocoques courts* de Lingelsheim, dont le type a été trouvé dans la salive d'individus sains.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE V.

Dess. à la chambre claire. Oc. III. Ob. 1/12 (Zeiss) immersion à l'huile. Échelle divisée en millièmes de millimètre (μ).

Fig. 1.

Streptocoques d'érysipèle (Souche II). Empreinte d'une colonie sur sérum Löffler. Grosseur moyenne des grains = 1μ,3.

Fig. 2.

Streptocoques de scarlatine (Souche I) Empreinte d'une colonie sur sérum L. — Grain = 0μ,8.

Fig. 3.

Streptocoques d'angine simple (Souche IX), Empreinte d'une colonie sur sérum L. — Grain = 0μ,8.

Fig. 4.

Streptocoques pyogènes, aspect dans le bouillon.

Fig. 5.

Streptocoques de scarlatine, aspect dans le bouillon.

Fig. 6.

Streptocoques d'angine simple, aspect dans le bouil n.

Fig. 7.

Streptocoques de la salive (Souche X). Empreinte d'une colonie sur sérum L.

Fig. 8.

Streptocoques de broncho-pneumonie (Souche VIII). Empreinte sur pomme de terre. Grain = 0μ,5.

Fig. 9.

Streptocoques de broncho-pneumonie (Souche VIII), aspect dans le bouillon. Grain = 1 μ.

Fig. 10.

Streptocoques de scarlatine (Souche I). Empreinte sur pomme de terre. Grain = 1μ,3.

PLANCHE VI.

Les figures 14 et 15 agrandies environ deux fois.

Fig. 11.

Streptocoques de scarlatine (Souche I), aspect des colonies sur sérum Lœffler.

Fig. 12.

Streptocoques pyogènes (Souche VI), aspect des colonies sur sérum L.

Fig. 13.

Streptocoques de scarlatine (Souche I), aspect de la culture dans le lait.

Fig. 14.

Streptocoques pyogènes (Souche VII), aspect des [colonies sur gélatine touraillon.

Fig. 15.

Streptocoques de scarlatine (Souche I), aspect des colonies sur gélatine touraillon.

IV

NOTE SUR UN CAS D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE EXPÉRIMENTALE

PAR MM.

JOSSERAND et **Gabriel ROUX**

édecin des hopitaux de Lyon. Directeur du bureau d'hygiène de Lyon,

---

L'observation que nous relaterons plus loin tout au long peut être condensée en quelques lignes résumant les points principaux qui en font l'intérêt.

Une femme succombe à une endocardite infectieuse d'une durée anormale de quatre mois : cinq semaines environ après le début de l'affection, alors que le diagnostic était déjà inscrit en tête de la feuille d'observation, on met en culture une goutte de sang prise sur le doigt de la malade. Vingt-sept jours plus tard (9e semaine de la maladie), on injecte dans la veine d'un lapin 2 cc. d'un bouillon descendant de cet ensemencement : au bout d'un mois (13e semaine de la maladie) l'animal succombe, présentant une endocardite aortique et mitrale d'une exubérance remarquable; enfin, vingt-six jours après ce contrôle expérimental, la malade décédait, et nous constations à l'autopsie une endocardite ulcéreuse d'une étendue aussi remarquable que la durée de l'affection et localisée aux mêmes valvules que sur l'organe du lapin; ce dernier avait été conservé dans le liquide de Muller, et nous pûmes, à une séance du mois de juillet 1891[1], présenter à la

1. Voir *Lyon médical*, juillet 1891.

Société des sciences médicales les deux cœurs avec leurs lésions pour ainsi dire superposables. L'agent pathogène était un *staphylocoque* donnant des colonies couleur zeste de citron, se rapprochant du *M. citreus*, mais en différant par certains points.

Voici maintenant l'observation *in extenso* :

PARTIE CLINIQUE

Élis. D..., 19 ans, ménagère, entre à l'hôpital de la Croix-Rousse le 14 avril 1891. Elle est fille unique ; son père est mort d'obstruction intestinale, sa mère est bien portante. On ne lui trouve pas d'antécédents rhumatismaux, mais elle fit pourtant à l'âge de 13 ans un séjour à la Charité pour une affection se caractérisant, dit-elle, par de la dyspnée et des palpitations et qu'on traita par des applications de teinture d'iode sur la région précordiale ; elle sortit de l'hôpital dans un état satisfaisant, mais elle garda une certaine tendance à l'essoufflement qui ne l'empêchait pas d'ailleurs de se livrer à des travaux assez pénibles : dans ces derniers temps elle portait sur les épaules des balles de 40 kilogrammes.

Elle est malade depuis le 19 mars. Ce jour-là elle prit froid, dit-elle : avec la sensation de frissonnement et d'accablement général elle ressentit de la douleur dans une épaule et dans les mollets ; puis ses chevilles enflèrent. Elle put néanmoins continuer tant bien que mal ses occupations, et ne s'alita que le 1er avril ; elle fut prise à ce moment d'une diarrhée abondante qui depuis dix jours n'a pas cessé.

Elle entre aujourd'hui à l'hôpital se plaignant de diarrhée, d'une certaine faiblesse et d'un point assez violent au niveau de la région précordiale ; pas de dyspnée, température 40°,4 ; les articulations atteintes quelques jours auparavant ne sont plus ni tuméfiées ni douloureuses. L'aspect général n'est pas typhique, il n'y a ni stupeur ni accablement, et la malade, quand on l'en prie, s'assoit sur son lit avec aisance et une grande vivacité ; elle n'a pas eu de céphalalgie ni d'épistaxis, pas de ballonnement ni de taches rosées, langue sans caractère. Dans les urines, disque moyen d'albumine ; malgré un peu de toux, l'auscultation des poumons est négative. Splénomégalie indubitable : on sent sous les fausses côtes le bord de la rate sans avoir besoin de provoquer de grandes inspirations.

L'examen de l'appareil circulatoire est plus instructif : le pouls bat 114, très ample, mais défaillant, sans tension ; il présente des intermittences vraies, constatables en même temps au niveau du cœur. Il y a de l'éréthisme cardiaque, le choc précordial est d'une violence remarquable : il se fait dans le 5e espace, un peu en dehors de la ligne mamelonnaire ; pas de frémissement. A l'auscultation souffle systolique

intense à la pointe, se propageant très loin et très fort dans l'aisselle.

Du côté de la base, au niveau du 3e et du 4e espace intercostal, le long du bord gauche du sternum, on note un frottement systolique et diastolique, un bruit de va-et-vient un peu râpeux, ne se propageant guère et augmentant par la pression du stéthoscope.

Diagnostic : ancienne cardiopathie probable, légère hypertrophie du cœur; péricardite ou endo-péricardite aiguë s'accompagnant de splénomégalie, d'albuminurie, de diarrhée.

Traitement : infusion de feuilles de digitale 0gr,40. Lait, potion de bismuth laudanisée, vésicatoire sur la région précordiale.

(Ce traitement a subi quelques variations notées sur la feuille de température : les vésicatoires, la quinine, la digitale, l'antipyrine, données et suspendues à plusieurs reprises, en ont été les principaux éléments.)

15 *avril.* — Même état; au pouls, une intermittence toutes les dix pulsations environ. Le tracé sphygmographique ressemble à celui d'une insuffisance aortique : ascension verticale, sommet aigu.

16 *avril.* — La cheville droite est enflée et douloureuse.

19 *avril.* — Disparition de la douleur tibio-tarsienne. Les battements du cœur sont toujours violents; pouls bondissant, même souffle systolique à la pointe; les urines ne sont plus albumineuses. La malade s'est promenée dans la salle.

21 *avril.* — Un peu de céphalalgie, une épistaxis. Pouls 132. Pas de diarrhée. Rate toujours accessible sous les fausses côtes. Rien aux articulations, rien aux poumons.

23 *avril.* — Souffle systolique toujours intense à la pointe; dans le 3e espace intercostal le long du bord gauche du sternum on a un bruit diastolique tenant le milieu comme timbre entre un souffle et un frottement : en raison de son siège et de sa localisation limitée, on penche plutôt pour un frottement que pour un souffle d'insuffisance aortique.

24 *avril.* — Pouls 114, toujours bondissant et défaillant. Le souffle systolique de la pointe a pris une intensité encore plus grande et un timbre piaulant. Un peu d'albuminurie.

25 *avril.* — La diarrhée a définitivement cessé. La température est toujours élevée; facies pâle, lèvres décolorées. La malade accuse au niveau de la rate une douleur qui s'exagère à la pression. Au cœur, outre le choc énergique de la pointe, il se produit un soulèvement systolique de la région précordiale au niveau des 3e et 4e espaces, à gauche du sternum, et on entend toujours à cet endroit le bruit diastolique qui a pris de plus en plus le timbre soufflant. Dans les veines du cou, murmure continu à renforcement diastolique.

27 *avril.* — Ce matin, trois selles diarrhéiques, un peu de ballonnement du ventre; nausées, vomissements.

28 *avril.* — Quatre selles diarrhéiques hier soir. Soubresauts tendineux à l'avant-bras. Pas de dyspnée, pas de bronchite.

30 *avril.* — La diarrhée a disparu sous l'influence du bismuth et du laudanum. Malgré son état infectieux et sa fièvre, la malade n'a nullement l'aspect typhique : elle cause aisément, s'assoit promptement et d'elle-même pour se faire ausculter. Très légère albuminurie.

2 *mai.* — La diarrhée a réapparu : quelques vomissements. Pouls 120, régulier. Aux poumons, un peu de submatité à la base droite en arrière, mais sans modification de la respiration ni de la voix.

4 *mai.* — La diarrhée a cédé au bismuth laudanisé. La malade est toujours pleine d'optimisme, et s'assoit toujours rapidement et sans effort.

8 *mai.* — Pouls 120, régulier; dicrotisme intense. Quand on serre le poignet de la malade on sent les tendons se soulever incessamment. La rate déborde les fausses côtes de deux travers de doigt et est douloureuse à la pression.

11 *mai.* — La malade a repris de la diarrhée : sa pâleur, la décoloration des lèvres, des muqueuses, lui donnent l'aspect de certaines chloroses graves, très fébriles; toujours même optimisme, même énergie, même facilité à s'asseoir. Quelques sibilances dans les poumons, légère submatité à la base droite.

14 *mai.* — Même état. On trouve la malade assise sur son lit, prenant un potage et se trouvant assez bien.

21 *mai.* — Même aspect de chlorose grave; pouls dicrote, soubresauts tendineux, mais toujours même énergie, même rapidité à s'asseoir, mêmes souffles au cœur.

25 *mai.* — La malade vomit tous ses aliments : amaigrissement sensible. Pas d'œdème, ni aux jambes ni au sacrum; albuminurie assez abondante.

3 *juin.* — La malade est amaigrie et pâle, mais l'énergie et la vigueur relatives persistent toujours. Physionomie tranquille, œil calme, plein de vie; elle demande à se lever un peu. Jamais elle n'a eu de dyspnée; pas d'œdème. Au cœur, on constate pour la première fois à la palpation un frémissement léger à la pointe. Même souffle systolique mitral : double souffle à la base, dans le troisième et quatrième espace le long du bord gauche du sternum.

8 *juin.* — Un peu de subdelirium cette nuit. Vomissements alimentaires. Albuminurie.

13 *juin.* — Même aspect de chlorose grave. Quelques intermittences au pouls; le frémissement cardiaque est plus intense. Anorexie absolue, elle refuse tout aliment, mais elle reste toujours très vaillante et très vive. Un peu de rougeur, de tuméfaction et de douleur au niveau de la malléole interne droite. Pouls 104, très dicrote. Le souffle mitral est encore plus intense, il est devenu énorme.

24 *juin.* — Même état. Pas d'œdème.

8 *juillet.* — Émaciation extrême. La malade n'a plus que la peau sur les os. Elle évoque maintenant l'idée, non plus d'une chlorose grave ou

d'une anémie pernicieuse, mais d'une tuberculose à ses derniers jours. Le pouls est régulier; un peu de délire et quelques cris brefs la nuit, mais elle comprend nos questions et y répond très bien.

13 *juillet*. — État squelettique et exsangue. Délire. — Pas d'œdème. — Morte le 20 juillet à 5 heures du soir.

AUTOPSIE PRATIQUÉE VINGT-QUATRE HEURES APRÈS LA MORT

Maigreur squelettique : abcès ni œdème nulle part. Un peu d'épanchement dans la plèvre gauche. Le sac péricardique présente de la rénitence, de la fluctuation; on y plonge une pipette qui ramène de la sérosité, puis on l'ouvre et on donne issue à environ 200 grammes de liquide citrin. Le cœur apparaît alors, un peu gros : le feuillet pariétal du péricarde est sensiblement épaissi; sur le feuillet viscéral on voit plusieurs plaques de péricardite déjà anciennes, de la grosseur d'une pièce de 0 fr. 50 à 2 francs; les unes ne sont déjà plus que des plaques laiteuses, les autres font encore une saillie considérable : à côté, deux foyers hémorrhagiques de la dimension d'un petit pois.

Le cœur pèse 380 grammes. Dans les cavités droites on ne note rien qu'un peu de dilatation; en outre il existe dans le ventricule droit un caillot fibrineux, blanc, assez volumineux, intriqué dans les cordages et adhérent. Dans le cœur gauche, en incisant l'oreillette on pénètre dans une cavité dilatée : la capacité de l'oreillette paraît augmentée d'un tiers. Quant au ventricule gauche, il est un peu dilaté, mais moins; ses parois sont un peu hypertrophiées, mais le myocarde est jaune gris et se déchire facilement. La valvule mitrale est le siège d'une endocardite végétante et ulcéreuse d'une intensité et d'une étendue remarquables : la face auriculaire des deux valves est couverte de végétations irrégulières, polypiformes, prêtes à se détacher, faisant saillie sur une surface ulcérée : les unes sont petites, acuminées, les autres réunies en chou-fleur, le tout constitue un vaste ulcère bourgeonnant qui recouvre toute la face auriculaire de chaque valve et qui remonte même, surtout pour la valve gauche, jusque dans l'oreillette, rongeant pour ainsi dire l'endocarde auriculaire sur une assez grande hauteur. Quant à la face externe des valves, face ventriculaire, on ne remarque rien sur la valve gauche : la droite, au contraire, en rapport de continuité avec la valvule sigmoïde de l'aorte, présente également des végétations, plus clairsemées, mais qui descendent en bas sur les cordages tendineux. La valvule aortique est elle-même atteinte : chaque valve de la sigmoïde porte sur sa face ventriculaire un bourgeon de la grosseur d'un petit pois, et multilobulé, comme une petite framboise.

Rien à signaler sur l'aorte.

Les poumons sont congestionnés et œdématiés.

La rate, hypertrophiée, pèse 280 grammes; elle est dure, comme sclérosée, et elle présente sur sa surface des plaques blanches variant

entre les dimensions d'une pièce de 0 fr. 50 et de 5 francs; à la coupe on voit que ces plaques sont la base d'un cône blanc plongeant dans l'épaisseur de l'organe : ce sont des infarctus déjà assez anciens.

Le rein gauche pèse 165 grammes, le droit 130 grammes; ils offrent l'aspect de gros reins blancs.

Le foie pèse 1 480 grammes et a subi une dégénérescence graisseuse très avancée.

L'estomac est énormément dilaté. Intestin normal, pas d'hypertrophie des plaques de Peyer.

Nulle part trace de pus.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

On a fait trois prises de sang sur la malade :

1° Le 2 mai, sur le doigt préalablement lavé au savon, au sublimé, à l'alcool et à l'éther, on obtient avec une épingle flambée un peu de sang qu'on ensemence sur un tube d'agar A.

2° Le 16 mai, on ensemence dans les mêmes conditions deux tubes d'agar : l'un avec du sang pris sur le doigt, l'autre avec du sang retiré d'une ponction de la rate.

3° Le 22 mai, une goutte de sang du doigt est transportée dans un tube de bouillon de bœuf.

De ces trois ensemencements, un seul nous a donné des résultats positifs : ce fut le premier, celui du 2 mai.

Le 12 mai, on constate sur le tube d'agar A, maintenu à l'étuve à 38°, une colonie ronde, saillante, ayant la moitié du diamètre d'une pièce de cinquante centimes, avec laquelle on ensemence un tube de bouillon de bœuf B et un nouveau tube d'agar A^2, en strie.

20 *mai*. — Le bouillon B est trouble et renferme un dépôt granuleux, de couleur jaunâtre; les stries du tube A^2 ont donné naissance à des traînées citrines, assez exubérantes, épaisses et nullement muqueuses. On transporte le bouillon B sur une pomme de terre P et un tube de gélatine G.

26 *mai*. — La pomme de terre P est couverte d'un semis de colonies saillantes et citrines. La gélatine G est sillonnée de stries citrines, avec lesquelles on ensemence un bouillon B^2. C'est avec ce bouillon, c'est-à-dire avec un produit ayant passé par : 1° agar; 2° bouillon; 3° gélatine; 4° bouillon, qu'on inocule

le 29 mai deux lapins, un gros et un petit; au gros on injecte dans la veine de l'oreille 2 cc. de bouillon, au petit 1 cc.

Le petit lapin résista. Quant au gros, il maigrit, perdit sa vivacité; sa température, qui était de 40,2 au moment de l'injection, fut prise jusqu'au bout, et oscilla entre 40,5 et 41,6; puis, le 26 juin, on le trouve crevé. Il ne pesait plus que 3^{kil},100 au lieu de 3^{kil},850; la cavité péritonéale était remplie d'une sérosité hémorragique; le péricarde contenait un épanchement de même nature assez considérable. Poumons œdématiés, foie gros, rate normale; les reins étaient congestionnés, et l'un d'eux présentait un infarctus. Le cœur offrait les lésions suivantes : au niveau de l'orifice aortique, chacune des trois valvules sigmoïdes portait sur sa face ventriculaire un bourgeon polypiforme, sessile, de la grosseur d'un petit pois, et à surface framboisée. Quant aux valves de la mitrale, elles étaient si tuméfiées et si bourgeonnantes qu'on ne pouvait, en les regardant par l'oreillette, apercevoir aucune fente entre elles. C'étaient, on le sait, les mêmes lésions exubérantes constatées sur le cœur de notre malade, et affectant, point par point, les mêmes localisations valvulaires.

Le micro-organisme retiré à l'état de culture pure du sang de notre malade était un *staphylocoque* ayant sur les différents *substrata* nutritifs liquides ou solides une coloration jaune.

La première impression fut que c'était au *staphylococcus pyogenes aureus* que nous avions affaire ici. Un examen même superficiel démontra qu'il n'en était rien : les éléments micrococciens étaient en effet beaucoup plus gros que ceux du microbe orangé et les colonies auxquelles ils donnaient naissance avaient, aussi bien dans le bouillon que sur la gélose, la gélatine ou la pomme de terre, non pas une coloration jaune rouillée, mais une teinte absolument analogue à celle du zeste de citron, claire et vive.

De plus, et c'était là un caractère d'importance majeure, les cultures sur gélatine ne liquéfiaient celle-ci que très tardivement, si tardivement même (trois semaines à un mois) que pendant un certain temps nous les considérâmes comme non liquéfiantes et les décrivîmes tout d'abord comme telles en les rapprochant du *micrococcus luteus* de Schrœter. Nous consta-

tâmes bientôt que la gélatine était liquéfiée à la longue et que notre diagnose devait être rectifiée. Nous avons alors comparé notre *staphylocoque* à ceux que nous connaissions et qui donnaient des colonies de couleur analogue, et constamment nous avons trouvé des caractères différentiels qui ne nous permettent pas à l'heure actuelle de le déterminer spécifiquement.

Le *micrococcus pyogenes aureus* de Passet a bien une couleur jaune citron, mais il liquéfie assez hâtivement la gélatine, il a même été considéré par quelques auteurs comme une simple variété de staphylocoque doré.

Le *m. cereus flavus* de Passet a, lui aussi, des colonies d'un jaune citron mais sombres à reflet mat, ressemblant à de la cire jaune ; de plus, il ne liquéfie pas.

Le *m. citreus conglomeratus* de Bumm est le plus ordinairement disposé en diplocoques accouplés en tétrades comme le gonocoque, ses colonies sont jaune citron mais non liquéfiantes.

Le *m. luteus* de Schrœter ne liquéfie pas non plus.

Le *diplococcus luteus* d'Adametz, trouvé dans l'eau, se rapprocherait davantage de notre organisme par la couleur de ses colonies et par ce fait qu'il *liquéfie lentement la gélatine* après plusieurs semaines; mais il en diffère par la consistance filante de ses cultures, qui dans notre cas étaient au contraire cohérentes, sèches et massives, et par cette particularité non observée par nous qu'il forme à la surface du bouillon des voiles constitués par des chaînettes d'une dizaine d'éléments.

Enfin des deux *m. flavus liquefaciens* ou *tardigradus* de Flügge, le premier liquéfie rapidement, tandis que le second qui a un développement très lent ne liquéfie pas du tout.

Dans l'impossibilité où nous nous trouvons d'assigner un nom d'espèce à notre staphylocoque, nous nous contentons de le caractériser par les principales particularités morphologiques ou de culture que nous avons pu observer :

Cocci groupés en amas irréguliers à la façon du staphylocoque orangé, mais ayant des dimensions à peu près doubles.

Développement rapide et luxuriant sur tous les milieux nutritifs liquides ou solides. Dans le bouillon, dépôt pulvérulent jaune citron sale — pas de voile.

Sur l'agar et la pomme de terre, couches crémeuses d'un beau jaune citron ni muqueuses, ni filantes, à relief sensible et assez bien limitées le long de la strie d'inoculation.

Sur la gélatine, mêmes caractères et liquéfaction survenant très tardivement au bout de trois semaines ou un mois.

Nos cultures s'atténuèrent très vite dans le laboratoire, et nous ne pûmes multiplier nos expériences. Le bouillon que nous avions inoculé avec succès fut conservé et réensemencé; mais nous renouvelâmes en vain nos injections intra-veineuses en août et en septembre : l'introduction sous-cutanée resta également sans résultat, et ne détermina pas même d'abcès. Enfin, après la mort de notre lapin, nous inoculâmes des fragments de ses végétations valvulaires sous la peau d'un second sujet : nous n'obtînmes qu'une grosse tuméfaction qui mit longtemps à se résoudre.

Telle est notre observation. Qu'on nous permette en terminant d'en souligner les traits principaux.

1° La longue durée de notre cas, quoique remarquable, n'est pas absolument sans exemples : les faits de Vinay (deux mois), de Letulle (quatre mois). de Cayley (cinq mois), lui créent des précédents.

2° La réalisation d'une endocardite expérimentale avec une goutte de sang recueillie sur le vivant présente un plus grand intérêt. L'ensemencement eut lieu deux mois et demi avant la mort, et l'animal inoculé succomba un mois avant la malade, fournissant ainsi non seulement une étude intéressante au bactériologue, mais un élément de diagnostic au clinicien.

Nous n'avons pas l'intention, dans cette simple note, de donner de l'endocardite infectieuse un historique qu'on trouvera très développé dans l'excellente thèse de Lion : qu'il nous suffise de rappeler que notre cas est le premier, à notre connaissance, où l'affection a pu être réalisée expérimentalement avec des produits non cadavériques. Les faits de Rosenbach, de Wyssokowitch, les intéressantes recherches de Perret et Rodet, les travaux plus récents de Weichselbaum, de Fraenkel et Saenger ne contiennent pas de cas similaires.

Nous avons pu, grâce à l'obligeance de notre ami J. Au-

dry, étudier ces deux derniers mémoires; les nombreuses observations qu'ils contiennent ont une importance inégale : les ensemencements ont tous été faits avec des produits cadavériques, les inoculations ont été le plus souvent précédées de traumatisme des valvules, et les animaux ont succombé dans un laps de temps relativement court (vingt-quatre heures quelquefois).

3° Sur les trois prises de sang que nous avons faites, une seule a été fertile : ce fait, ajouté à la rapide atténuation de nos cultures, met bien en évidence le caractère fragile et fugitif des propriétés infectieuses de certains agents pathogènes.

4° Le micro-organisme que nous avons étudié nous paraît devoir augmenter la liste déjà longue des microbes de l'endocardite infectieuse.

V

UN CAS D'OSTÉITE DÉFORMANTE

(MALADIE OSSEUSE DE PAGET)

PAR MM.

MOIZARD et **BOURGES**

Médecin de l'hôpital Trousseau — Ancien interne des hôpitaux.

En 1876 sir James Paget communiquait à la Société médico-chirurgicale de Londres un mémoire sur une maladie des os, non encore décrite, à laquelle il donnait le nom d'ostéite déformante. Depuis, les observations de M. S. Pozzi [1], celles qui sont rapportées dans les thèses de M. Rogier [2] et de M. Richard [3], ou qui ont été publiées isolées, le mémoire de M. Thibierge [4], les recherches anatomiques de M. Stilling [5] ont complété la description de Paget.

Voici en quelques mots les principaux caractères de cette maladie. Elle débute en général à l'âge de 50 ans, passe presque toujours inaperçue dans les premiers temps, mais évolue progressivement et lentement, en donnant lieu aux déformations suivantes. Lorsque le malade se tient debout, le haut

1. S. Pozzi, *Congrès de chirurgie de Paris*, 1883.
2. Rogier, *Th. Paris*, 1884.
3. V. Richard, *Th. Paris*, 1887.
4. Thibierge, *Arch. gén. de médecine*, 1890, t. I, p. 53.
5. H. Stilling, *Archiv. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Band CXIX, Heft 3

du corps est penché en avant; les épaules sont arrondies; les bras, pendant le long du corps, semblent trop longs et rappellent l'aspect des membres supérieurs des singes. Aux membres inférieurs les os des cuisses et des jambes présentent une large courbure à concavité interne; cette déformation des fémurs s'impose au regard malgré l'épaisseur des téguments. Les os des jambes sont, en plus, fortement incurvés en avant et leur augmentation de volume est telle qu'elle modifie complètement la forme du membre. La tête, inclinée en avant, semble entraînée par le poids du crâne, qui s'est élargi, tandis que la face garde ses proportions normales. Le thorax est aplati latéralement; le bassin s'épaissit, élargissant ainsi l'abdomen, qui paraît plus court de haut en bas. On peut se convaincre encore par la palpation que l'augmentation de volume atteint, mais à un moindre degré, les os de la cuisse, des membres supérieurs, souvent les clavicules, parfois les omoplates. Il y a un certain degré de cyphose à la région dorsale du rachis; cette déformation, jointe à celle des membres inférieurs, détermine une diminution notable de la taille du malade. La démarche est lente, maladroite; les jambes restent écartées, le secours d'une canne est indispensable. La maladie atteint les os symétriques, avec prédominance constante sur l'un d'eux. Sauf des douleurs dans les membres, marquant souvent le début de l'affection, et attribuées volontiers au rhumatisme, ces lésions osseuses évoluent sans éveiller aucun trouble fonctionnel. L'état général reste toujours excellent et il est bien rare de voir le malade immobilisé par les progrès de l'affection, les os des membres inférieurs se courbant de plus en plus, pour finir par se croiser en X. On a fréquemment signalé la coexistence d'un cancer viscéral avec l'ostéite déformante. On ne sait rien sur le point de départ ni l'origine de ces lésions osseuses.

L'observation qui va suivre, nous semble bien se rapporter à la maladie décrite par Paget, bien que le type en soit incomplet, et que quelques caractères importants de l'ostéite déformante fassent défaut.

Ostéite déformante des os des jambes, du fémur et de la cla-

vicule gauche. — Cancer de l'estomac.— Pyélo-néphrite. — Examen microscopique des os.

Le nommé Folmaer Edme-Calixte, âgé de 73 ans, journalier, entre le 12 août 1886, salle Laënnec, lit n° 13, dans le service de M. Moizard, à l'infirmerie de Bicêtre. Il ne peut guère donner de renseignements sur ses parents, par lesquels il a été abandonné, encore enfant. Cependant, autant qu'il s'en souvienne, personne dans sa famille ne présentait d'augmentation de volume, ni d'incurvation des os. Il a des enfants qui se portent bien et ne présentent rien d'anomal du côté du squelette.

Le malade n'a jamais eu trace de rachitisme, mais dans son enfance il a souffert de nombreux abcès froids, pour lesquels il a été soigné à l'Enfant-Jésus et dont il garde encore les cicatrices des deux côtés du cou et sur la face interne du tibia droit.

Dans la suite il n'a jamais fait de maladie.

Par trace de syphilis, ni de rhumatisme. Le malades avoue des excès alcooliques répétés.

A l'âge de 21 ans, à la suite d'une chute sans fracture, ni plaie, il s'est fait une contusion au niveau de la partie moyenne de la jambe gauche. Dès ce moment il a vu son tibia gauche s'incurver en avant et augmenter de volume progressivement, sans qu'il y ait jamais eu de douleur à ce niveau. Le malade affirme très catégoriquement que c'est bien à cette époque si éloignée que remonte le début de la déformation du tibia gauche. Il y a quatre ans, le malade s'est fracturé la jambe droite. A la suite de ce traumatisme s'est développée une hypertrophie du tibia droit avec incurvation en avant, déformation semblable à celle du côté gauche, quoique beaucoup moins prononcée.

Depuis dix-huit mois le malade a perdu l'appétit. Il vomit fréquemment, mais n'a jamais rendu de sang, ni de matière noire. Il a dans ces derniers temps perdu notablement ses forces ; il a toujours été très maigre.

Etat actuel : Le malade est grand, maigre, ses téguments présentent une teinte jaune paille peu prononcée.

Ce qui frappe tout d'abord en le découvrant, c'est la déformation des deux jambes également arquées en avant.

Du côté gauche la saillie en arrière des muscles jumeaux a complètement disparu, tandis qu'en avant la crête du tibia extrêmement hypertrophié forme une courbure convexe en avant, très prononcée. L'hypertrophie porte surtout sur la diaphyse de l'os, les épiphyses paraissent normales.

Du côté droit même déformation, mais bien moins étendue ; la convexité antérieure n'est bien marquée qu'au niveau du tiers supérieur du tibia.

Les téguments du côté droit portent les traces des abcès froids déjà

signalés. Il n'y a ni varices apparentes, ni cicatrices d'ulcère de jambe, d'aucun côté.

Par la palpation on trouve que le tiers inférieur du fémur gauche est notablement plus gros que celui du côté droit. Enfin la clavicule gauche comparée à celle du côté droit paraît également augmentée de volume.

Rien à noter du côté des os de la face, ni du maxillaire inférieur.

Le malade ne s'est jamais aperçu que ses chapeaux devinssent trop étroits, il n'a jamais eu de troubles intellectuels; le sens de l'ouïe est intact, de telle sorte qu'il y a tout lieu de croire que les os du crâne ne sont pas hypertrophiés.

Le rachis ne présente pas d'incurvation anomale. Il n'y a rien à noter du côté du sternum, ni des côtes. Rien non plus du côté du bassin, ni des membres supérieurs.

On ne constate aucun trouble de la motilité, ni de la sensibilité.

Le malade n'a pas eu de vomissement depuis son entrée. Pas de tumeur à la palpation de l'abdomen. Ni douleur spontanée, ni douleur provoquée. Constipation habituelle. La miction est fréquente, difficile et douloureuse. Le malade rend de l'urine contenant du pus et de l'albumine en notable quantité. Par le cathétérisme on constate de la rétention incomplète. Le toucher rectal révèle de l'hypertrophie des lobes latéraux de la prostate.

Rien à noter du côté du cœur, des poumons, ni du système nerveux.

Pendant tout le mois d'août l'état du malade ne varie pas. Il y a quelques vomissements alimentaires. Les urines ne cessent pas d'être albumineuses et purulentes.

Le 8 *septembre* le malade ressent un frisson très violent, la température s'élève brusquement à 40°. En même temps survient une dyspnée très intense. Il n'urine presque plus. Le cathétérisme pratiqué matin et soir ne retire qu'une faible quantité d'urine extrêmement albumineuse et très chargée de pus.

L examen complet du malade ne permet de rattacher ces accidents du à de l'intoxication urineuse consécutive à une néphrite suppurée.

Le 9 *septembre* le malade meurt dans l'après-midi.

Autopsie le 10 *septembre*. — A l'ouverture de la cavité thoracique on constate l'existence d'une petite quantité de liquide dans la *cavité pleurale*, ainsi que des adhérences anciennes.

Les *poumons* sont emphysémateux et présentent de la congestion à la base droite.

Le *péricarde* est normal et ne contient pas de liquide pathologique.

Rien du côté du *cœur* droit.

L'orifice aortique n'est pas insuffisant.

Il y a quelques plaques athéromateuses dans la portion ascendante de la crosse de l'aorte et sur le bord adhérent des valvules aortiques. Au niveau de la face ventriculaire de la valve gauche de la valvule

mitrale on trouve quelques concrétions calcaires à la partie supérieure. Le bord libre des valves ne présente rien d'anomal.

L'estomac est notablement dilaté. L'orifice pylorique est rétréci par un épithélioma annulaire.

Les deux *reins* présentent les lésions du rein suppuré, surtout le rein gauche qui contient au niveau de la couche corticale de nombreux petits abcès de la grosseur d'une lentille.

Rien à noter du côté des *uretères*.

On trouve une *vessie* à colonnes et à cellules, à parois très épaissies.

La *prostate* présente de l'hypertrophie des lobes latéraux.

Pas de lésion appréciable à l'œil nu du côté du *cerveau*, ni de la *moelle*.

Examen des os hypertrophiés. — Le *tibia gauche* présente une forte courbure dont la convexité est tournée en avant. La crête du tibia a complètement disparu, elle est remplacée par une surface mousse, arrondie avec des dépressions et des saillies rugueuses, marquées surtout à la partie moyenne de l'os. A la partie supérieure la tubérosité antérieure du tibia n'est plus distincte. Sur la face externe de l'os se voit une profonde gouttière partant immédiatement au-dessous de l'extrémité supérieure et descendant verticalement jusqu'à environ 4 cent. et demi de l'extrémité inférieure. Cette gouttière sépare si nettement la face interne de l'os en deux parties qu'il semble qu'il y ait deux os distincts dont l'antérieur creusé en gouttière embrasse le postérieur.

Les extrémités supérieures et inférieures ont conservé leurs formes et leurs volumes normaux. Tout le reste de l'os présente une augmentation de volume considérable.

Circonférence au milieu du tiers supérieur 17 cent. et demi; à la partie moyenne 16 cent. et demi; au milieu du tiers inférieur 17 centimètres.

Le *péroné gauche* légèrement augmenté de volume a conservé sa forme régulière.

Les deux os de la *jambe droite* portent les traces d'une fracture ancienne ayant intéressé les deux os à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen.

Le *tibia droit* présente dans sa moitié supérieure une incurvation à convexité antérieure; de plus, cette moitié supérieure de l'os offre une seconde courbure dont la convexité regarde en dedans. Dans la moitié inférieure de l'os l'axe présente au contraire une courbure à concavité antérieure. De même qu'au tibia gauche la crête antérieure est remplacée par une surface arrondie réunissant les faces externes et internes de l'os. Au point où siège le trait de fracture, l'os offre un renflement très notable. Sur la face externe du tibia droit, mais seulement dans la moitié supérieure, se voit une gouttière analogue à celle qui existe sur la face externe du tibia gauche. Les extrémités ne présentent ni modification de forme, ni modification de volume.

Circonférence au milieu du tiers supérieur 15 cent. et demi; à la partie moyenne 16 centimètres; au milieu du tiers inférieur 13 cent. et demi; au niveau du trait de fracture, 16 cent. et demi.

Le *péroné droit* dans ses deux tiers inférieurs ne présente pas de modification de forme, ni de volume. Au niveau du trait de fracture l'axe du fragment inférieur et l'axe du fragment supérieur se coupent à angle très obtus ouvert en arrière. A l'union des deux fragments l'inférieur déborde légèrement en avant le supérieur. Le tiers supérieur du péroné droit est manifestement augmenté de volume. Sa circonférence constante est de 6 centimètres, tandis qu'au même niveau sur le péroné gauche elle n'est que de 3 cent. et demi. Au niveau du trait de fracture la circonférence est de 7 cent. et demi.

Du côté du *fémur gauche* l'hypertrophie porte seulement sur le tiers inférieur de l'os. Elle commence immédiatement au-dessus des condyles et remonte sur une longueur de 9 cent. et demi avec une circonférence constante d'environ 16 cent. (4 cent. de plus que du côté droit).

Mensurations des clavicules :

Circonférences.	Clavicule gauche.	Clavicule droite.
Extrémité externe.	74 millim.	70 millim.
Portion moyenne	69 —	58 —
Extrémité interne.	78 —	77 —

Examen microscopique des os malades. — Des morceaux des os malades ont macéré pendant longtemps dans une solution d'acide picrique. La décalcification complète n'ayant pu être ainsi obtenue, a été achevée en employant l'acide formique.

Tibias. — A un faible grossissement (obj. 0 et 2 de Vérick) on constate qu'il y a à la fois raréfaction et condensation de l'os. Sous le champ du microscope le tissu compact et les canaux de Havers occupent à peu près une même étendue, ce qui prouve que les canaux de Havers ont pris des proportions tout à fait anormales. Le tissu compact a l'aspect éburné. L'intérieur des canaux de Havers dilatés est rempli par un fin réticulum à mailles arrondies.

A un plus fort grossissement (obj. 7 de Vérick), on voit que les travées de ce réticulum sont constituées par des vaisseaux capillaires le long desquels on voit un grand nombre d'éléments cellulaires de volume variable depuis la cellule lymphatique jusqu'à de grandes plaques protoplasmiques analogues aux cellules à noyaux multiples. Ces grandes masses protoplasmiques sont granuleuses, se colorent très mal, prennent une teinte jaunâtre lorsqu'elles sont traitées par le picro-carmin; leurs noyaux se colorent très peu ou pas du tout. Si l'on emploie l'hématoxyline, les noyaux ne se colorent pas davantage, mais le corps cellulaire au contraire se colore bien.

L'intérieur des alvéoles du réticulum est généralement vide; il est

probable qu'il ne l'était pas avant que les os aient macéré; elles étaient alors, sans doute, remplies par des cellules adipeuses, dont on trouve encore des traces, sous formes de globules réfringents.

Au milieu du tissu compact quelques rares canaux de Havers conservent leurs dimensions normales. La disposition concentrique normale des travées compactes est modifiée et interrompue par l'élargissement de la plupart des canaux de Havers.

Fémur gauche. — Il présente le même aspect. Mais dans les canaux de Havers agrandis les éléments cellulaires lymphatiques et les masses protoplasmiques sont en bien plus grand nombre que dans les tibias. Toutes ces cellules se placent souvent bout à bout, dessinant des cordons anastomosés entre eux et semblent enfermées dans l'intérieur des capillaires.

On voit que cette observation s'écarte par bien des points du tableau classique de la maladie osseuse de Paget. Le début de l'hyperostose des os de la jambe gauche, survenant à 21 ans à la suite d'un traumatisme, est extraordinairement précoce, car on n'a encore signalé qu'un cas d'ostéite déformante ayant commencé à se développer à l'âge de 28 ans; dans toutes les autres observations, les premiers signes de la maladie se sont montrés beaucoup plus tardivement. Si les lésions sont symétriques aux jambes, elles perdent plus haut ce caractère à peu près constant dans la maladie décrite par Paget, et l'hyperostose ne porte plus que sur le fémur et la clavicule gauches. Enfin les membres supérieurs, le crâne, ne présentent rien d'anomal, ce qui est encore contraire à la règle. Cependant il nous paraît impossible de ne pas faire rentrer cette observation dans le cadre de la maladie de Paget; la déformation caractéristique des os des jambes, du fémur et de la clavicule gauches, la localisation des lésions à la diaphyse des os, l'évolution lente et progressive de la maladie et même la coexistence d'un cancer de l'estomac, sont autant d'arguments favorables. On ne peut d'ailleurs rapprocher le cas, que nous publions, d'aucune autre des maladies osseuses qui déterminent des hyperostoses progressives.

L'acromégalie, l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique déterminent surtout un développement excessif des mains et des pieds ; l'hyperostose dans l'acromégalie porte

sur les os du crâne et le maxillaire inférieur, mais n'atteint jamais les os longs. Dans l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique, l'augmentation de volume est localisée au niveau des articulations (poignets, articulations tibio-tarsiennes, coudes, genoux).

La syphilis héréditaire tardive frappe exceptionnellement les os après 30 ans ; elle n'atteint guère plusieurs os à la fois et ne détermine pas une hyperostose portant sur toute la circonférence de l'os ; les os hypertrophiés ne présentent pas d'incurvation à convexité externe.

L'ostéomalacie locale, qui est une affection encore mal connue, reste absolument localisée à un seul os.

M. Marie [1] a récemment publié un cas d'ostéopathie systématisée, à type non encore décrit. Il s'agit d'une femme de 29 ans, présentant depuis cinq ans, un peu au-dessus des épiphyses inférieures, sur une hauteur de 6 ou 8 centimètres, une tuméfaction très douloureuse ayant frappé sncessivement les tibias, les fémurs, puis les radius et les cubitus avec hypertrophie du maxillaire supérieur et prognathisme de cet os ; le corps du maxillaire inférieur semble épaissi. On constate en même temps de la mélanodermie, une tuberculose pulmonaire au début et un degré marqué de cachexie. On voit quelles différences capitales distinguent cette observation de la nôtre.

L'examen histologique, que nous avons fait, nous a fourni des résultats très analogues à ceux obtenus antérieurement dans les quatre cas de Goodhart [2], de Butlin [3], de Sharkey [4] et de L. Guinon [5], et dans les trois observations de Stilling [6]. On retrouve à la fois l'aspect de l'ostéite raréfiante et celui de l'ostéite condensante.

1. MARIE, *Société méd. des hôpitaux*, 15 janvier 1892.
2. WILKS, *Trans. Path. Soc.* XX, 1868-69, p. 273.
3. PAGET, *Med. Chir. Trans.*, LX, 1877, p. 37.
4. LUNN, *Saint-Thomas's hosp. Rep*, XIII, 1884, p. 43.
5. L. GUINON, *Bull. Soc. Anat.*, 1885, p. 344.
6. STILLING, *Loco citato*.

VI

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

TOXINE DU BACILLE DE LA DIPHTÉRIE

Par M. E. **GUINOCHET**
Pharmacien en chef de la Charité.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

Depuis quelques années on tend de plus en plus à admettre que les microbes pathogènes agissent, non par leur simple présence, mais par les produits qu'ils élaborent. Aussi l'étude de ces produits a-t-elle déjà suscité un grand nombre de travaux. A part les propriétés physiologiques de ces substances, deux points surtout ont attiré l'attention des expérimentateurs : d'une part, la nature chimique de ces corps parfois si actifs ; d'autre part, le mécanisme de leur formation.

I. — En ce qui concerne le premier point, on était enclin tout d'abord à les ranger parmi les alcaloïdes. Il est incontestable que les milieux (organismes vivants ou milieux artificiels de culture) dans lesquels ont vécu les microbes pathogènes contiennent souvent des alcaloïdes. Il me suffira de rappeler les travaux si connus de MM. Selmi, en Italie; Gautier, en France ; Brieger en Allemagne; Griffiths, en Angleterre, etc., etc. Mais l'étude physiologique de ces alcaloïdes ne tarda pas à montrer qu'ils ne constituent pas les produits pathogènes spécifiques des différents microbes ; ces alcaloïdes

ne reproduisent pas les principaux symptômes de la maladie causée par le microbe lui-même ou par les bouillons où il s'est cultivé ; ils ne sont que des produits secondaires de la vie du microbe, et on les retrouve aussi bien avec les microbes non pathogènes, quoiqu'il semble résulter surtout des derniers travaux de M. Griffiths qu'à chaque microbe correspondrait au moins un alcaloïde particulier.

La nature pathogénique des alcaloïdes étant écartée, on chercha dans une autre direction ; et l'on peut dire que c'est le travail si important et aujourd'hui classique de MM. Roux et Yersin sur la diphtérie qui ouvrit la voie où se sont engagés depuis la plupart des expérimentateurs qui étudient les produits de sécrétion des microbes pathogènes. Ces savants étudièrent avec soin le principe toxique dont on constate la présence dans les milieux où l'on cultive le microbe de la diphtérie et cherchèrent même à l'isoler à l'état de pureté; se basant sur le facile entraînement de cette substance par les différents précipités qu'on détermine dans le bouillon de culture, sur sa grande altérabilité par la chaleur et la lumière, sur le faible poids nécessaire pour obtenir des effets très énergiques, ils la rapprochèrent du groupe des diastases ; ils n'en firent pas expressément une diastase, mais firent ressortir la grande analogie de ses propriétés avec celles des diastases.

Plus tard, MM. Brieger et C. Frænkel cherchèrent à obtenir ce même principe actif de la diphtérie par des précipitations successives au moyen d'alcool fort, et croyant l'avoir obtenu à l'état de pureté, ils en firent l'analyse élémentaire et en traduisirent les chiffres en formule chimique. Cette hâte à fixer la composition d'un produit encore si mal défini, ne tarda pas à attirer, sur le mémoire des savants allemands, des critiques que l'on ne peut s'empêcher de regarder comme bien fondées ; M. Duclaux, en particulier, fit observer que le produit de MM. Brieger et Frænkel n'était assurément pas pur, puisque, d'après leur propre aveu, la toxicité de leur corps était infiniment moindre (comme 1 à 50) à poids égal que celle du produit isolé par MM. Roux et Yersin. L'alcool, en effet, précipite un grand nombre de substances qu'il est presque impossible d'isoler complètement par la suite.

Quoi qu'il en soit, les auteurs allemands rapprochèrent le poison de la diphtérie de la sérine, et en firent expressément une albumine ; ils nommèrent ce corps une *toxalbumine*. Ce mot fit fortune, et, depuis le premier travail sur la diphtérie, presque tous les corps actifs dont la présence était constatée dans les bouillons de culture des microbes pathogènes, furent considérés comme des toxalbumines. Il me suffira de nommer la *typhotoxine* retirée des cultures du bacille du typhus par Brieger, la *tétanine* retirée par le même auteur des cultures du tétanos, la *pneumotoxine* et l'*antipneumotoxine* de MM. Klemperer, etc., etc.

Il résulte de ce qui précède que l'opinion qui semble avoir prévalu consiste à regarder les substances toxiques élaborées par les microbes pathogènes, aussi bien dans l'organisme que dans les milieux artificiels de culture, comme des matières albuminoïdes. On a voulu préciser davantage, et l'on a cherché à déterminer l'espèce d'albumine à laquelle on avait affaire. C'est ainsi que H. Scholl a cru avoir isolé de la culture du vibrion du choléra dans un œuf, deux substances différentes, la première qu'il considère comme une *toxo-globuline*, et la seconde, comme une *toxo-peptone*. M. Gamaleïa, dans des recherches récentes sur le bacille de la diphtérie, a décrit le poison élaboré par ce microbe comme une *nucléo-albumine*.

II. — Nous avons vu, au commencement, qu'après l'étude de la nature chimique des produits élaborés par les microbes, le second point à élucider est le mécanisme de la formation de ces produits. Sont-ce des produits de décomposition des matières albuminoïdes ayant servi d'aliment au microbe, ou, au contraire, les microbes possèdent-ils la faculté de les produire par un processus synthétique, à l'aide de corps plus simples?

C'est la première hypothèse qui est nettement adoptée en Allemagne. Voici, par exemple, comment s'exprime Hüppe[1] dans un travail tout récent : « On peut sûrement affirmer que, dans ces dernières années, il est reconnu par tout le monde et confirmé de nouveau par chaque nouvelle décou-

1 Huppe. *Ueber Giftbildung durch Bacterien und über giftige Bacterien.* (*Berliner klin. Woch.*, 25 avril 1892.)

verte que les poisons qui agissent dans l'infection spécifique sont produits par les microbes correspondants spécifiques par la décomposition de l'albumine morte ou vivante. »

On sait, depuis longtemps déjà, que les microbes ont la faculté de produire, à l'aide de corps plus simples, des composés complexes ; toutes les cultures de microbes dans des milieux artificiels, pratiquées depuis Pasteur, servent à le démontrer.

Mais il y avait un intérêt particulier à chercher à produire une de ces substances toxiques élaborées par un microbe *nettement pathogène*, dans un milieu ne renfermant pas de matière albuminoïde. Si l'hypothèse des auteurs allemands est exacte, les microbes, cultivés dans un tel milieu, à supposer qu'ils y puissent vivre, ne pourront pas produire de poison.

III. — Afin d'apporter quelque éclaircissement dans ce problème, j'ai cherché à cultiver le microbe de la diphtérie dans un liquide ne contenant pas de matière albuminoïde et à voir si, après développement, le milieu de culture renfermerait ou non la même toxine qui se produit dans les bouillons ordinaires de culture.

J'ai d'abord essayé de cultiver ce bacille dans un milieu nutritif artificiel ne contenant aucune matière albuminoïde, mais je n'ai pas encore réussi à le faire prospérer dans ces conditions. Voici les solutions où j'ai tenté cette culture :

Liquide n° 1.

	grammes.
Tartrate neutre d'ammoniaque	0,50
Glucose	2,00
Urée	5,00
Chlorure de sodium	2,00
Eau, q. s. pour avoir	250 cc.

Liquide n° 2.

Citrate de sodium	0,50
Chlorure de sodium	2,00
Mannite	0,25
Azotate d'urée	5,00
Acide lactique sirupeux	1 cc.
Ammoniaque q. s. pour avoir	250 cc.

Liquide n° 3.

	grammes.
Oxalate d'ammoniaque	0,50
Salicine	0,25
Glycyrrhizate d'ammoniaque	0,50
Acide hippurique	0,25
Chlorure de sodium	2,00
Glycérine	2 cc.
Solution saturée d'azotate d'ammoniaque	1 cc.
Eau, q. s. pour avoir	250 cc.

Une grande partie de l'acide hippurique reste insoluble.

Liquide Laurent.

Nitrate de sodium	0,07
Phosphate de potassium	0,75
Sulfate de magnésium	0,10
Glucose	5,00
Eau, q. s. pour	1 000 cc.

Liquide Arnaud et Charrin.

Phosphate monopotassique	0,10
Phosphate disodique	0,10
Bicarbonate de potassium	0,134
Chlorure de calcium	0,05
Sulfate de magnésium	5,00
Asparagine	0.05
Eau, q. s. pour	1000 cc.

Je me suis alors adressé à un liquide de l'organisme ne contenant pas d'albumine, à l'urine. On savait déjà (d'Espine et Marignac[1]) que le bacille de Löffler peut vivre dans l'urine, et que, après plusieurs passages successifs dans l'urine, si on le semait sur sérum, ce sérum était éminemment toxique pour les cobayes ; mais, comme ces auteurs n'ont pas essayé la toxicité de l'urine, il aurait pu se faire que celle-ci, tout en maintenant le microbe vivant, ne fût pas toxique. On sait, en effet, que le microbe diphtérique peut perdre et récupérer sa toxicité suivant des conditions variables. Si l'urine de culture n'était pas toxique, c'est que le microbe ne trouverait pas

1. *Revue médicale de la Suisse Romande*, 1890, p. 109.

dans ce milieu la substance nécessaire à la formation de sa toxine, c'est-à-dire de substance albuminoïde, et par conséquent l'hypothèse qui attribue une origine albuminoïde à cette toxine aurait été confirmée. Or, l'expérience m'a montré que, si l'on injecte à des cobayes, soit des cultures du microbe de Löffler dans l'urine, soit cette même urine débarrassée des microbes par le filtre Chamberland, ces animaux périssent en présentant les mêmes lésions que des cobayes témoins inoculés avec une culture sur bouillon de bœuf ou de veau. La seule différence consiste en ce que, pour obtenir la mort dans le même laps de temps, il faut injecter une dose deux ou trois fois plus forte d'urine que de bouillon, ce qui semblerait établir que la toxine formée est moins abondante dans l'urine.

Il résulte de ce qui précède que la toxine bactérienne la plus connue, celle de la diphtérie, ne dérive pas nécessairement de matières albuminoïdes ; ou, au moins, pour ne pas empiéter sur les faits strictement observés, que cette toxine peut être élaborée par le bacille de Löffler en l'absence de toute matière albuminoïde.

Il a été fait[1] à la conclusion précédente plusieurs objections :

1° Comment s'assurer que l'urine ne renferme pas d'albumine, puisque certains auteurs, Senator entre autres, soutiennent que normalement l'albumine existe dans l'urine. Il va sans dire que je me suis assuré que l'urine employée dans mes recherches ne renfermait pas d'albumine sensible aux réactifs ordinaires de cette substance. Quant à la trace d'une matière albuminoïde que renfermerait normalement l'urine, croit-on véritablement, en supposant que ce fait soit vrai, ce qui est loin d'être admis par la plupart des auteurs, qu'elle soit suffisante pour expliquer la formation de la toxine par décomposition de l'albumine morte ou vivante, comme le dit Hüppe ; il s'agit bien, dans l'opinion des auteurs allemands, d'albumine décelable à nos réactifs.

2° Mais, dit-on encore, un microbe est une petite masse

1. Arnaud et Charrin. *Société de biologie.* Séance du 4 juin 1892.

à granulations albumineuses, et au bout de quelque temps, la multiplication s'étant opérée, ces granulations sont très abondantes; qui prouvera dès lors que la toxine ne provient pas de ces granulations, elles-mêmes, il est vrai, nées en l'absence de matières albuminoïdes? Il y a là deux problèmes distincts: le premier qui consiste à établir le processus de la formation de la toxine, c'est-à-dire à savoir si celle-ci est élaborée par le bacille directement avec les éléments du milieu de culture ou bien si le microbe produit d'abord une substance faisant partie de son organisme, substance qu'il transformerait ensuite totalement ou partiellement en toxine; c'est là un problème bien trop complexe pour que, à notre avis du moins, on puisse tenter de le résoudre actuellement. Le second problème, encore très difficile mais abordable, consiste simplement à voir si un microbe pathogène peut produire des matières albuminoïdes sans que le milieu de culture en contienne; qu'importe que ces matières constituent les granulations de son organisme ou des produits solubles; puisque ces granulations albumineuses sont beaucoup plus abondantes après la pullulation des microbes qu'avant, c'est qu'elles ont été formées nécessairement avec les substances existant dans le bouillon de culture et ne proviennent pas des quelques microbes ensemencés tout d'abord. D'ailleurs, MM. Arnaud et Charrin sont, au fond, du même avis que moi puisqu'ils établissent que, dès avril-mai 1891, ils ont pu produire une diastase, c'est-à-dire une matière de nature albuminoïde, par culture d'un microbe dans un milieu ne renfermant pas d'albumine.

Mais l'intérêt consistait à fournir cette preuve avec un microbe nettement pathogène, comme celui de la diphtérie, et fournissant une toxine bien déterminée.

IV. — Ce premier point résolu, il s'agit de savoir si cette toxine, non dérivée d'une matière albuminoïde, est elle-même une albumine. Lorsqu'on opère avec des liquides de culture renfermant eux-mêmes des matières albuminoïdes, le problème est presque impossible à résoudre. En effet, tous les précipités qu'on forme dans le but d'isoler la toxine renferment nécessairement des albumines, qu'on opère avec l'alcool ou avec

différents sels; il est évident qu'il n'y a pas de critérium permettant d'affirmer qu'on a bien isolé la toxine de toute matière étrangère; et c'est bien cette preuve, impossible à fournir, qui permet de dénier toute valeur à la formule trouvée par MM. Brieger et Frænkel. On peut affirmer, sans danger de se tromper, que tous les précipités que l'on obtiendra, même après de nombreuses dissolutions et reprécipitations et des passages au dialyseur, renfermeront des albumines. Comment établir que c'est l'une de celles-ci qui constitue le poison bactérien, ou bien que celui-ci est simplement empoisonné par ces albumines, sans être pour cela une albumine?

La culture sur urine du bacille de Löffler permet de jeter quelque jour sur ce problème. Si la toxine est une matière albuminoïde, on devra constater la présence de celle-ci après culture. Or, il m'a été impossible de constater dans cette urine de culture filtrée simplement sur du papier la trace d'une matière albuminoïde par les réactifs ordinaires de ces substances (ferrocyanure acétique, réactif de Tanret; réaction du biuret, action de la chaleur, de l'acide azotique, du sulfate de magnésium, du sulfate de sodium, du sulfate d'ammonium, de l'acétate de potassium). J'ai dit: urine filtrée simplement sur du papier; je me suis bien gardé d'opérer sur l'urine filtrée au Chamberland, car on sait que les filtres de porcelaine retiennent une partie non négligeable des matières albuminoïdes. J'ai obtenu un résultat négatif, soit en me servant de l'urine sans la concentrer, soit avec l'urine réduite à un petit volume dans le vide à 30° et même à 10° de façon à n'y produire aucune altération.

Je devrais être autorisé, en bonne logique, à conclure que le poison élaboré par le bacille de Löffler n'est pas une matière albuminoïde. Mais je ne crois pas pouvoir émettre une assertion aussi absolue tant que je n'aurai pas réussi à isoler cette substance à l'état de pureté, de façon à en constater nettement la fonction chimique. D'ailleurs ce poison agit à des doses tellement faibles (des fractions de milligramme) et est si altérable que les réactifs des matières albuminoïdes ne sont ni assez sensibles ni assez certains pour permettre d'affirmer

dans un liquide l'absence de traces aussi minimes de ces matières.

V. — Il me semble résulter des considérations précédentes qu'il est tout à fait prématuré de vouloir ranger les substances pathogènes spécifiques élaborées par les microbes dans un groupe chimique déterminé: diastase, albumine; et surtout de prétendre préciser la nature de cette albumine: globuline, nucléine. En l'état actuel de la science, nos connaissances sur les matières albuminoïdes sont si superficielles que nous ne savons même pas caractériser d'une façon précise des matières albuminoïdes dont on peut se procurer des kilogrammes; qu'est-ce donc lorsqu'il s'agit de milligrammes? Car c'est à ces petites quantités que l'on a affaire, malgré le poids des précipités obtenus dans les bouillons de culture, précipités qui ne renferment que des traces de la matière active; il suffit de comparer le produit obtenu par Brieger et Frænkel à celui décrit par Roux et Yersin. Ce sont d'ailleurs des notions qui viennent d'être magistralement mises en lumière par M. Duclaux dans son étude critique sur les matières albuminoïdes[1].

Puisque nous ne sommes pas encore en état de caractériser la fonction chimique de ces poisons bactériens, sachons nous contenter, jusqu'à plus ample informé, et les désigner par un nom vague, comme celui de *toxine*, qui répond bien à leur principale propriété physiologique, la seule dûment constatée.

VI. — *Culture du microbe dans l'urine.* — Je me suis servi d'urines provenant de personnes différentes, après avoir constaté l'absence de toute matière albuminoïde, comme je l'ai dit plus haut. Je n'ai jamais réussi à faire prospérer les bacilles de Löffler dans l'urine avec son acidité normale; ceux-ci n'y périssent pas très rapidement puisque, semés sur bouillon de cheval ou sur sérum ils s'y cultivent bien, même après un séjour de plusieurs semaines dans l'urine acide. J'ai, au contraire, obtenu de bons résultats avec l'urine très légèrement alcaline. On voit que le bacille de Löffler se comporte avec l'urine comme avec les bouillons de viande.

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, mars-avril-mai 1892.

J'ai préparé l'urine de culture de deux façons différentes : 1° J'additionne l'urine filtrée d'une solution étendue de soude jusqu'à réaction très légérement alcaline, ce qui se reconnaît très facilement à un léger trouble persistant dû à un commencement de précipitation des phosphates terreux; cette urine est ensuite filtrée à travers un filtre Chamberland soit avec l'appareil à pression de ce dernier, soit plus simplement en fixant la bougie filtrante sur un flacon muni d'une tubulure latérale par laquelle on fait le vide (disposition due à Kitasato). 2° L'urine alcalinisée comme plus haut et filtrée sur un simple filtre de papier est soumise tous les jours, pendant huit jours, à une ébullition de cinq minutes, suivant la méthode des chauffages successifs de Tyndall.

L'urine ainsi neutralisée est répartie dans des flacons d'Erlenmeyer et ceux-ci sont mis à l'étuve à 37°-38° pendant quatre jours, de façon à n'utiliser que ceux qui sont restés parfaitement limpides. L'ensemencement se fait soit avec l'anse de platine, soit avec une pipette stérilisée. J'ai utilisé des bacilles de Löffler provenant de trois origines différentes cultivés sur sérum, sur gélose, ou sur bouillons de cheval, de bœuf et de veau.

La mise en train des cultures est un peu plus longue qu'avec les bouillons de viande; on sait que ceux-ci sont déjà en pleine activité au bout de vingt-quatre heures. Ce n'est guère qu'au bout de trois ou quatre jours qu'on constate la pullulation du microbe dans l'urine. Celle-ci fonce de couleur de plus en plus; elle ne se trouble pas comme cela arrive fréquemment avec le bouillon. (J'ai constaté, en cultivant le bacille diphtérique sur des bouillons de diverses natures : veau, bœuf, cheval, que l'aspect des cultures variait un peu, l'ensemencement étant fait nécessairement dans des conditions identiques ; le bouillon de veau semble donner la culture la plus abondante et la plus toxique. Si on opère dans des tubes à essai, le bouillon de veau est limpide avec un dépôt blanchâtre au fond ; les bouillons de bœuf et surtout de cheval sont presque toujours troubles dans toute leur masse, il y a aussi un précipité blanc au fond, mais encore un nuage à la surface.)

Dans l'urine, le dépôt est toujours notablement moins

abondant que dans les bouillons précédents ; il ne s'agglomère pas aussi bien, et, lorsqu'on agite le récipient, on le voit formé de petits grains très nettement isolés les uns des autres, comme s'il s'agissait d'un précipité finement cristallin. Comme dans les bouillons, l'urine, d'abord alcaline, devient acide, puis redevient alcaline et n'est toxique que pendant cette seconde phase de son alcalinité.

L'examen microscopique des bacilles de Löffler poussés dans l'urine ne m'a rien révélé de particulier.

VII. — Pour essayer la toxicité des cultures sur urine, j'ai injecté sous la peau de l'abdomen des cobayes, à l'aide de la seringue Straus-Collin, soit de l'urine chargée des microbes, soit cette même urine filtrée sur le filtre Chamberland.

Pour obtenir la mort des cobayes dans l'espace de sept à huit jours il fallait injecter 2 à 3 centimètres cubes d'urine. Si la quantité était réduite à 1 cc., ceux-ci ne périssaient guère qu'au bout de trois à quatre semaines après avoir présenté un amaigrissement très notable. Le même fait se produit d'ailleurs avec les cultures sur bouillons ; quand celle-ci ne tue pas en un court espace de temps les cobayes, on constate que ceux-ci meurent au bout de plusieurs semaines avec une grande diminution de poids.

En injectant simultanément des cultures sur urine et sur bouillon, j'ai toujours constaté que, à volumes égaux, ces dernières tuaient plus rapidement les cobayes ; je n'ai jamais eu, par exemple, de culture sur urine tuant les cobayes à la dose de 1 cc. en vingt-quatre ou quarante-huit heures, comme cela arrive fréquemment avec les cultures sur bouillon.

Enfin, à l'autopsie des animaux, j'ai retrouvé les mêmes lésions, quelle que soit la nature de la culture, c'est-à-dire les poumons congestionnés avec liquide dans la plèvre, les capsules surrénales et les intestins hyperémiés. Il n'y avait d'œdème gélatineux que si les animaux périssaient rapidement ; mais quand leur mort survenait au bout de trois à quatre semaines, je n'ai jamais constaté ce symptôme.

VII

RECHERCHES

SUR LA GUÉRISON DE L'INFECTION PNEUMONIQUE

CHEZ LES LAPINS

AU MOYEN DU SÉRUM DES LAPINS VACCINÉS

Par M. J. ARKHAROW (de Kasan)

I. — HISTORIQUE

Foà et Carbone (1) ont été les premiers à trouver que, si l'on introduit sous la peau d'une souris deux ou quatre gouttes de sérum provenant d'un lapin vacciné contre le pneumocoque et que, si on l'inocule ensuite par le pneumocoque, elle reste vivante. De là, il ne restait qu'un pas à faire pour entreprendre la guérison des animaux infectés par le pneumocoque.

Emmerich et Fawitzky (2) furent les premiers qui ont démontré dans les expériences faites sur les souris qu'on peut empêcher ces animaux de mourir, si, immédiatement après l'injection, on leur injecte le suc des tissus des lapins vaccinés contre le pneumocoque. Une fois, ils ont même réussi à conserver les animaux dont le traitement ne fut commencé que cinq heures après l'inoculation du virus. Dans les expériences faites sur les lapins, ils réussirent à guérir un animal infecté par des inhalations de cultures virulentes. Dans ce cas, comme dans les expériences précédentes, le traitement commença aussi plusieurs heures après l'infection. Presque à la même époque parut un article de G. et F. Klemperer (3) dans le

Berliner klinische Wochenschrift, 1891, n° 34, dans lequel les auteurs exposent le résultat de leurs expériences sur la guérison des lapins infectés par le pneumocoque, à l'aide du sérum provenant d'animaux de la même espèce, vaccinés contre ce microbe. Le traitement réussissait, même quand il était commencé vingt-quatre heures après l'infection, quand les animaux en traitement avaient déjà la fièvre, et quand leur sang contenait les pneumocoques. Le sérum, dans ces cas, doit être injecté à une dose de 8 cc. dans les veines; en introduisant le sérum sous la peau, les auteurs ont réussi à empêcher les animaux de mourir, mais à la condition de ne pas laisser écouler plus de six à dix heures entre l'infection et le début du traitement; entrepris plus tard, le traitement, dans la plupart des cas, n'avait aucune influence sur l'issue mortelle de l'infection.

Bonome (4), ayant fait des expériences de guérison avec du sang défibriné de lapins immunisés, eut des résultats négatifs.

La plus grande partie de mes expériences étaient déjà faites lorsque parut le travail de Mosny (5), qui, ayant contrôlé les expériences des Klemperer, arriva à des résultats opposés en ce qui concerne la guérison de la maladie pneumonique.

On a cherché à expliquer par des expériences appropriées cette action vaccinale et curative du sang et du sérum dans les maladies infectieuses. Nous ne parlerons ici que des travaux qui se rapportent spécialement à l'infection par le pneumocoque.

Metschnikoff (6) a vu que le pneumocoque se développe dans le sérum des animaux immunisés un peu différemment que dans le sérum des animaux témoins; dans le premier cas, il forme des paquets de streptocoques très longs. Klemperer dit très brièvement que le pneumocoque se développe tout aussi bien dans le sérum des lapins vaccinés que dans celui des lapins neufs; si on transporte ce microbe du sérum des lapins vaccinés dans du bouillon, et qu'on injecte la nouvelle culture, ainsi obtenue, aux animaux, ils périssent.

Kruse et Pansini (7) ont compté le nombre des microbes dans des cultures faites dans le sérum des lapins bien vacci-

nés, immédiatement après l'ensemencement et ensuite à des différents moments après l'ensemencement, et ils ont trouvé que la quantité des pneumocoques diminue rapidement; ils en ont conclu que le sérum des animaux vaccinés tue les microbes qui y sont introduits.

D'après Roger (8), le pneumocoque se développe moins abondamment dans le sérum d'un animal vacciné que d'un animal sain; en même temps sa virulence s'affaiblirait.

Mosny, a trouvé, que le développement du pneumocoque dans le sérum d'un lapin vacciné est moins abondant que dans le sérum d'un lapin neuf; mais, en contradiction avec le précédent auteur, il a constaté que la virulence du microbe dans ce premier cas ne s'affaiblit pas, et en même temps que le pneumocoque vit plus longtemps dans le sérum d'un lapin vacciné que dans celui d'un lapin neuf.

Ce court résumé de la littérature montre que, vis-à-vis des résultats contradictoires obtenus par les différents auteurs cités, il était nécessaire d'abord de vérifier les faits avancés par les frères Klemperer et ensuite de chercher leur explication. C'est ce que nous avons essayé de faire sur le conseil de M. Metschnikoff[1].

II. — PARTICULARITÉS DES CULTURES DU PNEUMOCOQUE

Le virus pneumonique nous a été donné par M. Metschnikoff. Pour le renforcer je l'ai fait passer par 3 souris et 7 lapins dont les derniers ont péri au bout de dix-huit à trente-six heures, selon la quantité de sang injectée (1/2-1 goutte).

Ce renforcement du virus était pratiqué chaque fois que, pendant mon travail, je m'apercevais de son affaiblissement.

Pour ces expériences j'employais, exclusivement, les cultures dans du bouillon, ensemencées avec du sang des lapins morts d'infection pneumonique et maintenues à l'étuve à une température de 34-37°.

Avant d'employer ces cultures, j'en ressemais chaque fois une goutte dans du bouillon, pour savoir si elles conte-

1. Nos expériences étaient faites à l'Institut Pasteur.

naient des microbes vivants et capables de se développer; mais ces cultures de deuxième génération n'étaient injectées aux animaux que dans les cas exceptionnels où j'avais en vue quelque but particulier. Le virus a toujours été injecté sous la peau, dans la région dorsale, et toujours du même côté, quel que fût le nombre des injections.

En général les propriétés du virus que j'avais à ma disposition étaient les suivantes :

Le sang tiré du cœur d'un animal mort d'infection pneumonique conserve sa virulence pendant trois à quatre semaines, si on le tient dans des tubes fermés, à l'abri de la lumière et à la température ordinaire de la chambre.

La longévité du microbe dans les cultures n'était pas la même dans les différentes périodes de mon travail.

En moyenne, elle était de vingt jours, mais il y avait des périodes où des cultures de trente, quarante et même quarante-cinq jours dans des doses de $0^{gr},25$ à $0^{gr},5$ tuaient les lapins.

Les cultures de deuxième génération n'ont jamais conservé leur virulence aussi longtemps, au bout de 1 à 2 semaines elles étaient déjà mortes. L'aspect des cultures s'accordait complètement avec la description faite par d'autres auteurs (A. Frænkel, Kruse et Pansini).

Le second jour après l'ensemencement, le bouillon devient trouble, au bout de deux ou trois jours il commence à s'éclaircir et en même temps, au fond et sur les parois de l'éprouvette, se forme un dépôt sablonneux ou floconneux. Dans le premier cas, la culture se distingue par une extrême virulence et par une grande vitalité des microbes qui y sont contenus.

L'aspect du microbe pris dans les jeunes cultures concorde avec les descriptions qui en sont faites par A. Frænkel et d'autres auteurs, c'est-à-dire qu'il a la forme du diplocoque, dont chaque membre isolé représente un petit bâtonnet lancéolé; très souvent plusieurs diplocoques sont réunis en forme de courte chaîne; mais, dans le sang et dans les vieilles cultures, le microbe se présente sous différents aspects, depuis les coccus lancéolés, partagés au milieu par un trait à peine visible, jusqu'au diplocoque typique.

La première forme se rencontre surtout dans le sang des lapins morts rapidement après injection et ouverts deux ou trois heures après la mort. Dans le bouillon ensemencé par ce sang se développent seulement les diplocoques typiques sans aucun mélange d'aucun autre microbe.

Dans les cultures de 4 à 10 jours on rencontre des formes involutives qui ont aussi un aspect différent; le plus souvent elles sont en forme de poire ou de corps ronds, deux ou trois fois plus grandes que le coccus, avec un bourgeon arrondi; il arrive souvent que ces formes composent une partie de la chaîne, dont le reste consiste en pneumocoques typiques; dans les vieilles cultures ensemencées avec le sang, on rencontre ordinairement des conglomérats de corps ronds dont la grandeur est un peu plus forte que le pneumocoque ordinaire, à peine colorés ou tout à fait non colorés, et çà et là, dans ces conglomérats, on rencontre des pneumocoques typiques, mais le nombre de ceux-ci diminue petit à petit avec l'âge de la culture ; je mentionne cela, parce que le microbe se conserve dans ces conglomérats pendant un temps très long. On ne rencontre pas souvent des pneumocoques libres et bien colorés, tandis que, dans les conglomérats décrits, on observe des corps ronds bien colorés et parmi eux, après une étude attentive, on y reconnaît des diplocoques.

Ces vieilles cultures sont virulentes.

III. — VACCINATION CONTRE LE PNEUMOCOQUE

Pour la vaccination je choisissais autant que possible les lapins les plus forts. Plus tard, dans ce but, j'ai employé des animaux sur lesquels j'avais fait des expériences de guérison avec le sérum des lapins vaccinés et aussi des expériences d'injection des cultures faites dans ce sérum. Ils ont été vaccinés pour la plupart au moyen de cultures dans du bouillon, et, seulement dans quelques cas, j'ai appliqué la méthode des frères Klemperer. Les détails de la vaccination sont consignés dans les expériences ci-jointes. Ici je dois indiquer seulement le fait suivant :

Comme je me suis assuré par mes expériences qu'il arrive quelquefois que les animaux qui supportent le virus ne donnent pas du sérum thérapeutique, je me suis attaché à renforcer l'immunité en répétant de temps en temps les injections du virus.

Les lapins qui donnaient du sérum curateur recevaient de nouveau le virus, et tous nos animaux vaccinés recevaient toutes les semaines ou toutes les deux semaines, selon l'état de leur santé, une nouvelle injection de virus. Le but de mes recherches était d'obtenir un sérum thérapeutique et non de déterminer les avantages des différentes méthodes de vaccination. C'est pourquoi j'en ai appliqué de différentes dans beaucoup de cas sur le même animal.

Les grandes doses de cultures âgées ou les petites doses de cultures jeunes, produisent, chez les animaux, au deuxième ou quatrième jour, une tumeur à l'endroit de l'injection, la température s'élève ordinairement. Le temps de l'apparition de la tumeur et son volume dépendent de la résistance de l'animal contre le virus.

Chez les lapins vaccinés, dans le cas où on leur introduit une dose suffisante de culture virulente, la tumeur apparaît quelquefois trois ou quatre jours après l'injection; mais, en général, l'absence de la tumeur pendant les cinq ou six premiers jours montre qu'elle ne paraîtra pas.

Les lapins non préservés, ayant reçu une culture virulenta dans la dose de 0,2 à 0,5 cc., périssent ordinairement avant que la tumeur ait le temps de se former et à leur autopsie, on trouve toujours une hémorrhagie diffuse à l'endroit de l'injection. La mort des animaux après injection de la dose mentionnée arrive du premier au troisième jour; mais si la dose était plus faible ou la culture trop âgée, la mort arrive plus tard.

L'examen microscopique du sang des animaux qui ont péri pendant les premiers cinq ou six jours montre la présence de microbes, quoique leur quantité soit quelquefois bien minime. Dans le sang frais des lapins morts plus tardivement, il est souvent impossible de constater la présence des microbes, au moyen du microscope; mais dans le bouillon ense-

mencé avec ce sang la culture du pneumocoque se développe ordinairement.

Si l'animal a supporté plusieurs injections virulentes et s'il périt après l'une des injections suivantes, la mort dans la plupart des cas se produit dans un temps plus ou moins long, à partir de la dernière injection, et l'examen du sang de ces animaux donne des résultats qui ne sont pas sans intérêt. Ces résultats seront exposés plus tard.

VI. — SÉRUM DES LAPINS VACCINÉS

Pour savoir, à partir de quelle époque le sérum des animaux qui sont soumis à la vaccination commence à acquérir les propriétés thérapeutiques, je prenais le sang aux lapins dans des conditions différentes et je suis arrivé à la conclusion qu'il est préférable de remettre la saignée, jusqu'à ce que l'animal qui, auparavant a réagi à chaque injection du virus par une élévation de température, commence à la supporter sans fièvre. Chez les animaux atteints de la fièvre, il faut attendre que la température s'abaisse; si la température élevée se maintient très longtemps, il est plus pratique de laisser l'animal se rétablir et ensuite de lui injecter une nouvelle dose de virus, c'est-à-dire de l'amener à un point où il cesse de réagir contre les injections du virus, ou cette réaction est faible et passagère.

Il serait superflu de citer tous les protocoles de tous mes lapins vaccinés. Je me borne seulement aux animaux qui m'ont donné un sérum thérapeutique ou à ceux dont le sang présentait à l'examen des particularités mentionnées plus haut. Pour en faciliter la lecture, je divise tous les protocoles en trois groupes.

Le premier groupe comprend les lapins sur lesquels aucune expérience n'avait été faite avant la vaccination. Dans le deuxième sont consignées les expériences sur les lapins ayant subi, avant la vaccination, un traitement avec le sérum, et dans le troisième les lapins dont la vaccination a commencé après leur rétablissement complet des désordres causés par les injections de cultures faites dans du sérum provenant

de lapins vaccinés. (Voir les expériences à la fin de ce travail.)

Ces expériences montrent que les lapins, après avoir été soumis au traitement avec du sérum thérapeutique, ou après avoir reçu une culture vivante faite dans ce sérum, sont déjà vaccinés, quoique à un faible degré; ils restaient très souvent vivants, malgré l'injection d'une culture virulente, en dose suffisante pour tuer un lapin neuf.

Beaucoup de lapins ont péri dans un délai plus ou moins long après une injection répétée du virus.

Dans le sang de ces lapins on trouvait des corps d'un aspect particulier. Ces corps se présentaient sous la forme de bâtonnets minces et grêles dont les bouts étaient colorés [1], un peu renflés et dont la partie moyenne était courte et à peine colorée. En d'autres mots, ils se présentaient sous la forme de deux corps plus ou moins longs, unis par un trait. Ils se colorent peu et ne se distinguent pas franchement du tissu qui les entoure, car ce dernier à son tour est imbibé de matières colorantes. Leur quantité est quelquefois très considérable, il est plus facile de les observer si on examine dans l'eau les préparations, tout de suite après coloration.

La forme de ces corps change lorsque les préparations sont séchées dans le but de les mettre dans le baume de Canada. Dans ce cas beaucoup de ces corps apparaissent comme un détritus informe. Pour la nature microbienne de ces corps parlent les faits suivants :

1° Leur aspect régulier et leur distribution uniforme dans les préparations microscopiques. Si les corps en question provenaient des globules blancs désagrégés, la forme de ces corps aurait été très variée et ils seraient disposés le plus souvent par amas.

2° Ils se rencontrent dans le sang des lapins faiblement vaccinés, morts après une maladie prolongée. Chez les lapins morts après la première injection d'une culture virulente, ces corps ne se rencontrent pas, même dans le cas où la mort survient trois à cinq jours après l'injection du virus.

1. Les préparations ont été colorées avec une solution de Lœffler. Je n'ai pas employé le violet de gentiane qui colore trop fortement les microbes, au point de rendre invisibles les détails de leur structure.

3° On ne les observe pas toujours dans le sang frais et ils y paraissent après un séjour de plusieurs heures dans l'étuve.

4° Le bouillon ensemencé avec ce sang et mis ensuite à l'étuve devient, le lendemain, trouble et on y remarque à l'examen microscopique les mêmes corps, ayant les mêmes formes et les mêmes dimensions et qui se colorent de la même manière que les corps qui ont été trouvés dans le sang des lapins. Mais en même temps, dans le bouillon de culture, on peut rencontrer des corps dont la forme se rapproche beaucoup plus de celle du diplocoque et qui se distinguent du pneumocoque typique seulement par leur exiguïté, par un aspect plus ou moins arrondi des coccus, et par leur faible faculté de se colorer. Quelquefois ils sont réunis en chaînette; à côté d'eux, dans quelques cultures, on rencontre des diplocoques peu ou pas du tout colorés. On a par conséquent toutes les formes de transition entre les formes décrites et le diplocoque, qui diffère du diplocoque typique uniquement par sa faible coloration.

5° Enfin j'ai réussi une fois à observer les mêmes corps dans une culture âgée de sept jours environ, faite dans le sérum d'un lapin immunisé. Au début, elle contenait des pneumocoques typiques. Avec l'âge de la culture, la grandeur du microbe diminuait et, à la fin, on ne pouvait y trouver que les corps que nous décrivons.

Toutes ces données permettent de reconnaître la nature microbienne des corps rencontrés dans le sang des lapins morts après une injection répétée du virus. Pour la mettre hors de doute, plusieurs expériences d'injection de sang et de cultures contenant des microbes furent faites sur les souris. Comme on peut le voir dans les expériences, plusieurs souris tombèrent malades après les injections, d'autres périrent; dans le sang de ces dernières, après leur mort et dans les cultures ensemencées avec leur sang, on pouvait trouver les mêmes microbes que ceux qu'on trouve dans le sang des lapins et les cultures provenant de ce sang. Ces microbes se distinguaient également par leur courte longévité.

Au bout de quatre à cinq jours il était impossible de les rencontrer ni dans le sang, ni dans les cultures; même dans

les cultures de un à deux jours on y rencontrait beaucoup de débris, provenant évidemment des corps des microbes morts.

Après m'être assuré que les corps en question sont des imcrobes, je me suis demandé s'ils n'étaient pas des impuretés; la petite grandeur de ces microbes les faisait ressembler aux bactéries du hog-choléra, c'est pourquoi, dans un cas, le sang, et dans un autre, la culture (75 cc.) contenant les microbes décrits furent injectés aux pigeons. Ceux-ci restèrent vivants pendant un mois et ensuite furent mis en liberté.

Or, l'aspect du microbe et son origine montrent qu'il a des rapports avec le pneumocoque; sa petitesse, sa faible coloration et sa courte longévité prouvent qu'il se trouve en voie de dégénérescence.

De là, tout naturellement, l'idée pouvait venir que le pneumocoque virulent introduit dans un organisme qui par la vaccination est devenu résistant, bien qu'il y vive et s'y développe, peu à peu y subit avec le temps des modifications qui caractérisent le processus de dépérissement; sa virulence s'affaiblit en même temps.

Les animaux, selon leur degré de résistance, périssent au bout d'un temps variable, après l'injection du virus, et leur mort surprend le microbe dans les différents stades de dégénérescence; dans certains cas, le microbe dégénéré se distinguait du microbe normal seulement par ses dimensions et se colorait bien encore; et de ce stade, jusqu'à ceux décrits plus haut, il existe une série de transitions. Avec la dégénérescence plus avancée, la virulence était diminuée. Dans les cas où, après une saignée, les animaux vaccinés et infectés ont péri plus rapidement, dans leur sang, ainsi que dans les cultures qui en ont été ensemencées, se trouvaient des microbes dégénérés, mais leur aspect était différent de ceux que nous venons de décrire.

Ces microbes ont l'aspect de petits bâtonnets quelquefois réunis par deux ou quatre et même plus, en chaînette. Ils se colorent peu, ou même pas du tout; certains d'entre eux se colorent d'une manière tout à fait particulière : la matière colorante se dépose le plus visiblement aux extrémités du

bâtonnet et le milieu reste incolore; mais la périphérie de cette partie moyenne montre des traces de coloration, ce qui donne l'impression d'un vacuole ovale dans le bâtonnet. Le fait de la dégénérescence des microbes dans un organisme résistant a déjà été mentionné dans la littérature; ainsi Gamaléia (9), après avoir introduit le vaccin du charbon aux animaux, a trouvé que le microbe s'y multiplie et qu'on les y trouve d'abord à l'état vivant et normal; mais dans l'acmé de la fièvre il change de forme et dans ce cas on n'y trouve que des bactéries déformées et dissoutes. Des données plus détaillées sur la question qui nous intéresse se trouvent dans le travail de Phisalix (10). Après avoir injecté le virus du charbon affaibli aux animaux à l'état normal, ou le virus fort aux animaux vaccinés, cet auteur trouvait dans le sang, en cas de mort de l'animal, le microbe du charbon sous l'aspect de fragments de bacilles, de coccus et de diplocoques. L'inoculation de ce sang à un autre animal lui a servi de preuve que ces formes insolites n'étaient pas des impuretés. L'animal inoculé est mort et dans le sang on trouva les bacilles typiques du charbon, tandis que la culture ensemencée avec le sang inoculé restait stérile. Ce fait démontre que les formes dégénérées ne perdent pas totalement leur virulence et peuvent se développer et même reprendre leur premier aspect; mais seulement sous la condition d'un milieu convenable; mes recherches m'ont amené à une pareille conclusion : que lorsque le processus de dégénérescence a atteint un point où le microbe se distingue à peine du détritus, la reconstitution de la forme du microbe s'effectue difficilement. Les animaux auxquels étaient injecté le sang contenant des microbes dégénérés à un haut degré périssaient souvent, mais dans leur sang on rencontrait ordinairement les mêmes formes dégénérées que dans le sang injecté; cependant les résultats exposés dans l'histoire du lapin n° 76 montrent que dans certaines conditions on peut observer la reconstitution de la forme du microbe. Il va sans dire que dans les cas où le processus de dégénérescence n'est pas allé si loin, où le microbe se distingue du microbe normal seulement par ses dimensions, mais conserve encore sa faculté

de se bien colorer, la reconstitution ultérieure de la forme du microbe est une affaire facile.

Étudiant la virulence des microbes qui se trouvent en état de dégénérescence, j'ai aussi prêté attention à ce fait que le sang contenant ces microbes est beaucoup plus virulent que la culture provenant de ce sang.

Dans les cas où une goutte de sang est suffisante pour tuer les souris, il faut, pour avoir le même effet, un demi-centimètre cube de culture provenant de ce sang. Ce fait s'explique probablement par la quantité de microbes contenus dans l'un et l'autre milieu.

V. — EXPÉRIENCES SUR LA GUÉRISON

Le sang des lapins vaccinés a été recueilli dans des tubes stérilisés qui ont été ensuite conservés à l'abri de la lumière à la température ordinaire de la chambre; au bout de deux ou trois jours le sérum était transporté au moyen de pipettes stérilisées dans des éprouvettes.

Les premières expériences ont eu pour but de décider s'il est possible en général d'empêcher l'animal de mourir en lui injectant sous la peau, dix à soixante minutes après l'injection du virus, du sérum des lapins vaccinés. Les expériences ultérieures avaient pour but de préciser les conditions dans lesquelles les propriétés curatives du sérum apparaissent le plus nettement. De pareilles recherches ne sont pas faciles à faire avec le sérum provenant d'animaux différents, parce que, dans ce cas, on ne peut pas déceler les causes qui ont amené la mort de l'animal; est-ce parce que le sérum ne possédait pas des propriétés curatives ou par suite d'autres conditions de l'expériences qu'on a variées?

C'est pourquoi, dans toutes les expériences, j'introduisais à un animal le sérum immédiatement après le virus, sous la peau, dans le même endroit où avait été faite l'injection de la culture; car je croyais, au début de mon travail, que ce sont les conditions les plus favorables pour le succès du traitement; un autre animal recevait le sérum, ou sous la peau aussitôt après le virus, mais du côté opposé de la région dorsale,

Les tubes étaient bouchés avec de la ouate, fermés par des capuchons en caoutchouc et mis à l'étuve.

En même temps, pour le contrôle, quelques cultures dans le sérum d'un lapin normal étaient faites d'une manière identique. De telles expériences ont démontré que les microbes poussent dans le sérum curateur, mais que ces cultures se distinguent nettement par leur aspect de celles qui sont faites dans le sérum normal.

Tandis que celles-ci, déjà au bout de quelques heures, deviennent troubles et forment un dépôt considérable au fond et sur les parois du tube dépôt, qui augmente de plus en plus les jours suivants, les cultures dans le sérum des lapins vaccinés restent ordinairement claires, quelques flocons seulement y apparaissent; au bout de quelques jours, ces flocons tombent au fond, laissant le sérum parfaitement clair. Quelquefois, dans ces cultures, il se forme sur les parois du tube un petit dépôt, mais en tout cas il n'est pas aussi abondant que dans les cultures sur sérum ordinaire.

Cependant, d'après l'aspect de la culture, on ne peut pas déterminer les propriétés thérapeutiques du sérum, car il est des cas où le sérum injecté, de suite après le virus, à un animal, sous la peau, n'a exercé aucune influence sur l'issue mortelle de l'infection, alors cependant que les cultures faites dans ce sérum restaient tout à fait claires (sérum des lapins n° 76 et 93).

L'examen microscopique des flocons apparaissant dans les cultures faites dans le sérum des lapins vaccinés montre qu'ils se composent de pneumocoques disposés presque toujours en forme de chaînettes très longues et entre-croisées. Plus tard, par suite de l'augmentation du nombre des microbes, l'espace qui les sépare diminue et alors, à l'examen microscopique des flocons, ils se présentent comme des conglomérats où il est difficile de distinguer les chaînettes isolées.

L'aspect des microbes change avec l'âge des cultures; peu à peu parfois la chaînette se présente comme si elle était composée de points très petits et bien colorés; ensuite apparaît la deuxième période où le microbe prend la forme de corps ronds. Dans cet état il se colore déjà plus faiblement

et se trouve dans les cultures en quantité insignifiante. On peut observer souvent que les petits corps mentionnés forment une chaînette dont les membres isolés ont conservé encore à un degré visible la forme du diplocoque. Ce stade montre que le microbe meurt. Les corps arrondis augmentent peu à peu et en même temps se colorent de plus en plus mal, leurs contours deviennent moins visibles et enfin ils prennent un tel aspect qu'il est difficile de les distinguer des amas de fibrine faiblement colorés qu'on rencontre ordinairement dans les cultures faites dans le sérum.

Seulement dans un cas dont il a déjà été fait mention, j'ai réussi à trouver dans une culture vieille ces corps extrêmement petits, un peu allongés, faiblement colorés, ayant l'air d'un détritus, que j'ai si souvent rencontrés dans le sang des lapins vaccinés, morts au bout d'un temps considérable, après une injection répétée du virus.

Ces corps étaient disposés en forme de chaîne et il était clair qu'ils provenaient des pneumocoques ayant la forme de chaînettes, comme me l'ont montré les examens de la même culture dans son âge plus jeune.

Comme il devenait clair que le sérum des animaux vaccinés ne tue pas les microbes et qu'au contraire ceux-ci s'y développent, il fallait décider quelle était la virulence des cultures obtenues avec ce sérum; c'est pourquoi nous avons fait des expériences d'injection de ces cultures aux animaux. Comme nos cultures dans le sérum n'étaient que d'un centimètre cube, elles furent injectées tout entières avec le dépôt qui se trouvait toujours au fond des tubes. Les premières expériences démontrèrent que les cultures faites dans le sérum des animaux vaccinés ne tuent pas les lapins, tandis que les cultures dans celui des animaux ordinaires conservent leur virulence. Les expériences suivantes furent faites avec quelques petites modifications qui ont été amenées par l'hypothèse que, peut-être, le microbe cultivé dans le sérum et introduit dans un animal ne le tue pas, parce qu'il est introduit simultanément avec le sérum thérapeutique. Pour éloigner ce sérum, une des cultures était lavée avec un demi p. 100 d'une solution stérilisée de sel dans l'eau.

On procédait de la manière suivante. La partie claire du sérum était retirée au moyen de pipettes stérilisées, ensuite on introduisait dans le tube une solution de un demi p. 100 du sel dans laquelle on diluait le dépôt en agitant ou au moyen d'une baguette stérilisée. Les tubes étaient laissés debout pendant une demi-heure à une heure, jusqu'à ce que le dépôt tombât au fond, ensuite la solution de sel était décantée, une nouvelle solution de sel était ajoutée au dépôt et bien mélangée avec lui; elle était injectée sous la peau d'un lapin; un autre lapin recevait la même culture non lavée et un troisième la culture dans le sérum d'un lapin neuf.

Dans certains cas, j'ai fait plusieurs expériences d'injection de cultures faites dans le même sérum et ensemencées d'une même culture. Ces expériences ont été séparées les unes des autres par un espace de quelques jours. Le but de ces expériences était de voir si la virulence des cultures variait avec le temps. Je considérais comme une condition indispensable de faire mes expériences avec du sérum dont les propriétés curatives avaient été éprouvées. De cette manière j'ai évité l'objection qu'on aurait pu me faire si j'avais procédé d'une autre manière, notamment si le sérum examiné ne tuait pas les microbes, cela proviendrait peut-être de ce qu'il ne posséderait pas de propriétés thérapeutiques, quoiqu'il fût prélevé sur un lapin vacciné.

Le résultat de ces expériences est exposé dans les tableaux ci-dessous. Pour en faciliter la lecture, j'ai cru utile d'y introduire quelques signes conventionnels. Les expériences dans lesquelles j'ai injecté les cultures faites dans le sérum ayant la même origine sont séparées des autres par une ligne horizontale, celles d'entre elles où les cultures étaient ensemencées avec le virus de même source sont désignées par un trait vertical sur le côté du tableau.

Les expériences dans lesquelles en même temps étaient injectées les cultures lavées et non lavées sont désignées par une accolade; enfin les signes 0 placés dans la ligne « résultats de l'autopsie » montrent que chez l'animal les microbes ne furent trouvés, ni dans le sang, ni dans les cultures qui en sont ensemencées.

Voir en résumé les résultats de ces expériences sur le mécanisme de la guérison.

1° Vingt fois nous avons injecté aux lapins sous la peau des cultures faites dans le sérum ordinaire et dans celui des lapins vaccinés. Dans 18 cas les cultures dans le sérum ordinaire se sont montrées virulentes et dans les 2 autres les lapins sont restés vivants. Au contraire, après l'injection des cultures faite dans le sérum d'un lapin vacciné, les animaux ont succombé seulement dans la moitié des cas. La mort de ces derniers animaux arrivait ordinairement au bout d'un temps un peu plus long que chez les premiers.

Les cultures faites dans le sérum des animaux vaccinés se sont montrées peu virulentes ou tout à fait inoffensives, même dans les cas où les microbes y contenus n'avaient pas perdu leur vitalité, et transplantés dans le bouillon ordinaire donnaient de nouvelles cultures (Exp. 1, 8, 9, 10, 11, 15, 18).

2° Les cultures lavées se montrèrent virulentes dans 9 cas sur 15; dans les 6 autres cas, les lapins sont restés vivants; les cultures non lavées ont tué les animaux dans 7 cas sur 15 et dans les 8 autres elles étaient inoffensives. Dans les expériences 11, 15 et 16, les cultures lavées se sont montrées inoffensives, quoique le microbe y contenu ne fût pas mort et, transplanté dans du bouillon, ait donné de nouvelles cultures.

Ces expériences prouvent que la présence du sérum n'est pas obligatoire pour que le pneumocoque, cultivé dans le sérum des animaux vaccinés, se montre inoffensif ou peu virulent pour les lapins.

Pour renforcer cette conclusion, j'ai injecté aux lapins, dans quelques expériences, non seulement les cultures dans du sérum des animaux vaccinés, mais aussi leurs cultures filles faites dans le bouillon; j'ai obtenu les résultats suivants.

Dans l'expérience n° 1, la culture dans le sérum d'un lapin vacciné et la culture A qui en avait été ensemencée immédiatement avant son injection, n'ont eu aucune influence sur les lapins, tandis que la culture B, ensemencée avec la culture A, bien qu'elle n'ait pas fait périr le lapin, l'a rendu malade.

Dans l'expérience n° 9 la culture dans le sérum de l'animal vacciné était inoffensive, mais la culture A, ensemencée avec elle, a tué le lapin au bout de deux jours.

Dans l'expérience 10, la première culture a tué le lapin au bout de trente-huit jours, et la deuxième (B) au bout de dix-sept jours.

Dans l'expérience 15, les cultures dans du sérum des lapins vaccinés n'ont pas tué les lapins, tandis que les cultures A et B, qui en dérivaient, se sont montrées virulentes, mais à un faible degré ; notamment les doses de 2^{cc},5 à 3 cc. ont fait mourir les lapins au bout de vingt-six ou seize jours. Les cultures C et D provenant de la culture B ont produit des effets différents suivant la dose : 0^{cc},75 était une dose trop faible. Dans l'expérience 18, la culture dans du sérum de l'animal vacciné a tué le lapin en vingt-sept jours et la culture E, provenant d'elle, a tué à la dose de 1 cc. le lapin au bout de cinq jours.

La culture K, ensemencée par la culture E, a produit la mort au bout de deux jours.

L'expérience 17 donne des résultats semblables. Les cultures dans du sérum ordinaire, comme nous l'avons déjà vu, étaient presque toujours virulentes (90 p. 100), leurs cultures filles aussi : dans un cas où on inocula une culture dans du bouillon ensemencé par la culture dans du sérum ordinaire, l'animal périt au bout de six jours.

Ces expériences montrent que la virulence du microbe est récupérée s'il est transplanté du sérum des animaux vaccinés dans du bouillon, mais très lentement ; en effet, nous avons vu que les cultures dans du bouillon, où ce microbe était puisé pour ensemencer le sérum, tuaient les lapins au bout de un ou trois jours, et à des doses considérablement moindres.

Il ne reste qu'une seule explication plausible des faits que nous venons de rapporter.

Le sérum des animaux vaccinés, quoiqu'il ne tue pas le microbe qui y est introduit, agit sur lui en l'affaiblissant. On pouvait déjà supposer cette influence directe du sérum sur le microbe, d'après les expériences de guérison où il était visible que le sérum thérapeutique avait une influence tout à fait

différente sur l'issue de l'infection, suivant qu'il était injecté au même endroit que le virus ou dans un autre.

Les faits suivants confirment encore l'idée que le sérum des animaux vaccinés a réellement une influence sur le microbe.

1° Le microbe ensemencé dans le sérum d'animaux vaccinés et non vaccinés, n'a pas la même longévité. Dans le premier cas, il vit au moins de six à huit jours et dans le deuxième, de dix à quinze. L'aspect des cultures dans le sérum des animaux vaccinés et la forme des pneumocoques qui s'y développent, diffèrent de ceux qu'on observe dans le sérum ordinaire, comme nous l'avons déjà vu auparavant. L'examen microscopique des cultures lavées a montré que le microbe, se développant dans le sérum des animaux vaccinés, est entouré d'une masse gélatineuse. On remarque souvent que cette masse enveloppe le microbe comme d'une housse et se prolonge sur toute la longueur de la chaînette. Quelques membres de la chaînette peuvent être disloqués sans que son ensemble en soit interrompu, grâce à la présence de cette masse gélatineuse. Dans les cultures non lavées, le microbe forme de grands conglomérats. A l'examen de ces derniers, on ne voit aucune housse entourant les pneumocoques. La présence de cette housse s'observe principalement dans les cultures un peu âgées (de quatre jours et plus).

Les remarques que nous venons de faire peuvent servir à expliquer le fait suivant :

2° Si on ensemence du bouillon avec une culture vieille faite dans le sérum des animaux vaccinés, ce bouillon reste pendant un ou deux jours tout à fait clair; ensuite y apparaissent des colonies séparées en forme de grains de différentes grandeurs. En agitant la culture on désagrège ces grains et alors le bouillon devient trouble; si l'on n'agite pas, le trouble n'apparaît qu'au bout de trois ou quatre jours. Il est évident que le microbe transplanté du sérum des animaux vaccinés dans le bouillon est entouré par une masse qui ne lui permet pas de se disperser dans le bouillon et, par conséquent, malgré le changement de milieu, le microbe reste encore pendant quel-

que temps comme dans son ancien milieu; puis la masse qui l'entoure se gonfle et le microbe qui s'y développe se répand dans le bouillon. La répartition lente du microbe dans le bouillon permet de supposer que le même phénomène se produit peut-être dans tout autre milieu nouveau, c'est-à-dire aussi dans l'organisme.

3° Si l'on examine au microscope la culture issue de la culture dans le sérum vacciné, il est facile de s'apercevoir que le microbe s'y développant, se distingue franchement par son aspect du pneumocoque typique. Il a l'aspect d'un diplocoque beaucoup plus petit ou d'un petit bâtonnet, de forme ovale, dans lequel on réussit quelquefois à constater des traits qui le partagent en deux. Quelquefois on observe des chaînettes se composant aussi de membres très petits. En général le microbe se colore mal et présente des signes de dégénérescence.

Le pneumocoque cultivé dans le sérum ordinaire et ensuite transplanté dans le bouillon, le trouble déjà le jour suivant. Toutes ces données montrent que le sérum des animaux vaccinés agit, sans aucun doute, sur les propriétés morphologiques et biologiques du pneumocoque.

Ce microbe, dans le sérum des vaccinés : 1° se développe lentement, ne formant qu'un petit dépôt au fond du tube; 2° il se dispose en forme de chaînettes très longues; 3° au bout de trois à quatre jours chaque élément microbien commence à diminuer et en même temps à s'entourer d'une masse muqueuse; 4° transplanté à cette époque dans le bouillon, le microbe s'y développe lentement et d'une manière particulière; 5° dans ce cas le microbe se distingue par ses petites dimensions et se colore très mal, et enfin 6° la longévité du pneumocoque est considérablement plus courte dans le sérum des animaux vaccinés que dans le sérum ordinaire.

VII. — CONCLUSIONS

Il est donc clair que le pneumocoque ensemencé dans le sérum des animaux vaccinés, bien que, pendant les premiers temps, il y vive et s'y développe, y subit bientôt des trans-

formations qui sont caractéristiques d'un processus de dégénérescence ; ce microbe subit, dans le sérum des animaux vaccinés, les mêmes modifications que dans un organisme résistant, comme nous l'avons déjà vu dans les expériences précédentes. Mais comme, dans l'organisme réfractaire, le pneumocoque, changeant de forme, s'affaiblit en même temps dans sa virulence, il est tout à fait naturel de supposer que, de même, dans le sérum des animaux vaccinés, sa virulence s'affaiblisse aussi. Les expériences d'injection de cultures faites dans le sérum des animaux vaccinés et aussi des cultures dans le bouillon ensemencées par les premières cultures, confirment cette supposition.

Le microbe qui se trouve dans les stades de dégénérescence et qui est par conséquent affaibli peut produire chez les animaux une maladie chronique. Nous avons vu que les cultures dans du sérum des animaux vaccinés, tuaient le lapin quelquefois au bout de deux à trois semaines ; la maladie des animaux, dans ces cas, se manifestait par un amaigrissement progressif et par de la diarrhée, tandis que leur température restait normale. Les animaux rétablis après cette maladie étaient déjà, à un certain degré, résistants contre le pneumocoque, comme il en a déjà été fait mention plus haut.

Si le sérum des animaux vaccinés, bien qu'il ne tue pas rapidement le microbe, agit petit à petit sur ses propriétés morphologiques et biologiques, on comprend que, plus il sera éloigné rapidement de ce milieu nuisible, plus il aura de chances pour recupérer ses anciennes propriétés; c'est ce qui explique pourquoi le lavage des cultures, dans un petit nombre d'expériences, renforçait leur virulence.

Nous avons déjà vu que l'on ne peut pas obtenir de sérum thérapeutique de chaque animal vacciné et que le sérum des différents animaux vaccinés possède des propriétés thérapeutiques différentes ; tout cela pris ensemble parle en faveur de l'idée que les modifications des propriétés du sérum chez les animaux en voie de vaccination ne se font pas tout d'un coup, mais petit à petit, au fur et à mesure que la vaccination s'avance ; les expériences de guérison, avec le sérum de ces animaux, démontrent cette idée.

L'histoire du lapin n° 30 et les expériences de guérison avec le sérum de cet animal déposent dans ce sens.

Le sérum pris pour la première fois à cet animal ne possédait aucune propriété thérapeutique et le lapin lui-même, après avoir reçu le virus contre lequel j'avais éprouvé l'action curative de son sérum, tomba malade mais survécut. Par conséquent le sérum du lapin n° 30 était suffisant pour le sauver lui-même, mais non pour guérir un autre lapin infecté.

Plus tard, quand la vaccination fut continuée, le sérum, pris chez le même lapin, montra des propriétés thérapeutiques quoique à un faible degré.

L'influence du sérum des lapins vaccinés sur le microbe dans les cultures n'est pas toujours la même : ainsi dans un cas (lapin n° 93) j'ai eu du sérum qui, ensemencé avec le pneumocoque, m'a donné des cultures claires avec un petit dépôt au fond du tube, comme dans toutes les autres expériences; mais cette culture restait virulente pendant un temps très long. Ce fait indique aussi qu'il faut distinguer plusieurs degrés dans les propriétés curatives du sérum chez les animaux vaccinés. Pendant les premiers stades de l'immunité acquise par les animaux, leur sérum produit sur les microbes une action peu considérable; il retarde seulement leur développement, et comme ils poussent très lentement, ils ont la possibilité de vivre très longtemps dans le sérum, sans y épuiser les substances nutritives et sans y former des produits en une telle quantité qui pourrait être nuisible pour les microbes eux-mêmes.

Les animaux qui possèdent un pareil sérum ont cet avantage sur les animaux non vaccinés, que, après l'infection, ils ont le temps de se préparer pour la lutte avec le microbe ; outre cela, ces animaux peuvent entrer plus vite que les animaux non vaccinés dans la période suivante, où leur sérum devient nuisible pour les microbes. Chez les animaux vaccinés à un degré plus avancé, le sérum non seulement retarde le développement du microbe, mais encore agit énergiquement sur ses différentes propriétés biologiques. C'est pourquoi nous voyons que, dans les cultures faites avec ce

sérum, le microbe non seulement se développe lentement, mais commence bientôt à dégénérer.

Enfin nous pouvons supposer un troisième degré dans l'évolution des propriétés curatives du sérum : quand le microbe y est transplanté, il périt directement sans développement préalable. Je n'ai pas réussi à amener le lapin jusqu'à ce dernier degré de vaccination, et en général, en ce qui concerne le pneumocoque, cela présente de grandes difficultés.

Enfin il me reste à dire encore quelques mots sur deux ou trois expériences faites par moi pour la solution de la question suivante : Le sérum du sang seul possède-t-il des propriétés nuisibles au microbe, ou bien les autres tissus les possèdent-ils aussi ?

L'histoire du lapin n° 15 montre que, si on introduit le pneumocoque tout à fait virulent dans la chambre antérieure de l'œil, cet animal reste vivant, tandis que le témoin périt. Au même lapin n° 15 et à un autre encore (n° 16), les oreilles avaient été serrées au moyen d'un anneau élastique, dans le but d'y produire un désordre circulatoire et un œdème; le jour suivant l'anneau était enlevé et, sous la peau des oreilles enflées, le virus était introduit.

Les lapins témoins succombèrent dans tous les deux cas; parmi les lapins vaccinés un resta vivant et chez l'autre, pendant la vie, dans l'exsudation de l'oreille et après sa mort, dans le sang, on trouva des formes modifiées du pneumocoque. Enfin, chez le même lapin n° 16, un peu du liquide d'infiltration fut puisé dans l'oreille avec un tube fin et ensemencé avec le pneumocoque; il fut fait de même avec le lapin témoin.

Les cultures obtenues dans la transsudation du premier lapin avaient le même aspect que les cultures faites avec le sérum des animaux vaccinés, c'est-à-dire que le liquide restait clair et que, simplement au fond, il y avait un petit dépôt formé de pneumocoques disposés en chaînettes; la culture faite dans le liquide pris chez le lapin normal était au contraire trouble. Ces expériences, peu nombreuses, sont néanmoins suffisantes pour indiquer l'identité des propriétés bactéricides du sérum et d'autres sucs, chez les animaux vac-

cinés. C'est du reste ce qu'il fallait prévoir après le travail d'Emmerich et Fawitzky.

VIII. — RELATION DES EXPÉRIENCES

Groupe I. — Vaccination des Lapins neufs.

Lapin n° 15. — *4 octobre.* — Une culture de 20 jours était injectée sous la peau en une quantité de 0,4 cc. Dans cette culture au microscope fut trouvé le diplocoque. La température de l'animal s'élevait à 36°,6 et s'est maintenue à peu près à ce degré pendant 2 jours.

11 octobre. — Il fut de nouveau injecté à ce lapin 0,4 cc. d'une culture de 20 jours qui contenait le diplocoque et qui, ensemencée dans le bouillon, a donné une nouvelle culture. La température de l'animal reste normale.

18 *octobre.* — Injection de 0,3 cc. d'une culture de 20 jours morte.

23 *octobre.* — Injection de 0,4 cc. d'une culture de 16 jours vivante.

27 *octobre.* — Injection de 0,3 cc. d'une culture de 17 jours vivante.

8 *novembre.* — 0,3 cc. d'une culture de 12 jours virulente (qui, dans la même dose, a tué le lapin témoin); la température de l'animal pendant 2 jours se maintenait à 40° et s'est abaissée ensuite jusqu'à la température normale.

17 *novembre.* — Prise de sang de l'artère carotide droite.

19 *novembre.* — 0,25 cc. } d'une culture vivante de { 15 jours.
23 *novembre.* — 0,25 cc. } d'une culture vivante de { 15 jours.
27 *novembre.* — 0,25 cc. } d'une culture vivante de { 13 jours.

28 *novembre.* — 2° prise de sang de l'artère carotide gauche.

4 *décembre.* — 0,1 cc. d'une culture vivante de 12 jours; la température de l'animal reste normale.

13 *décembre.* — 0,35 cc. d'une culture vivante de 7 jours.

17 *décembre.* — 3° prise de sang de l'artère femorale.

3 *janvier.* — 0,25 cc. d'une culture vivante de 7 jours.

8 *janvier.* — Pour provoquer un œdème, un anneau élastique a été posé sur l'oreille droite; il en fut fait de même au lapin témoin. Les anneaux enlevés, sous la peau des oreilles, 0,5 cc. d'une culture de 4 jours furent injectés à chaque lapin. Le témoin périt au bout de 3 jours. Le lapin n° 14 eut une température peu élevée pendant 2 jours.

22 *janvier.* — Injection sous-cutanée de 0,75 cc. d'une culture vivante de 1 jour.

27 *janvier.* — Injection d'un mélange de bouillon avec du sang frais contenant des pneumocoques; la température au bout de 2 jours s'élève un peu, 3 jours après s'abaisse.

2 *février.* — Injection de quelques gouttes d'une culture de 5 jours dans les chambres antérieures des 2 yeux, faite aussi au lapin témoin.

Le témoin mourut au bout de 3 jours, chez le lapin n° 15, température peu élevée.

1er *mars*. — Il fut introduit sous la peau une demi-goutte de sang contenant une grande quantité de pneumocoques; la température s'éleva rapidement jusqu'à 40°,4; le 3e jour une tumeur insignifiante parut à l'endroit de l'injection, le 8e jour, le lapin périt. Dans le sang, surtout après son séjour de quelques heures dans l'étuve, on a trouvé beaucoup de diplocoques très petits et faiblement colorés, les mêmes microbes étaient trouvés le 9 mars aussi dans le bouillon ensemencé avec ce sang; dans cette dernière culture, on rencontrait de courtes chaînettes de diplocoques et une masse de coccus isolés semblables à ceux qui formaient les chaînettes et les diplocoques. Le sang mélangé avec la culture fut injecté à une souris.

13 *mars*. — Cette souris est morte. Dans son sang et dans les cultures ensemencées par ce sang, on trouvait des microbes qui, par leur grandeur, par leur forme et par leur faculté de se colorer, sont exactement semblables à ceux qui étaient trouvés dans le sang du lapin n° 15 et dans la culture provenant de ce sang.

Lapin n° 16. — Les 4, 11, 18, 23, 27 octobre et 8 novembre, on lui injecte les mêmes cultures dans les mêmes doses qu'au lapin n° 15. La température de l'animal reste tout ce temps normale.

13 *novembre*. — Première prise de sang de l'artère carotide droite.

18 *novembre*. — Injection de 3 cc. d'une culture vivante de 15 jours.

23 *novembre*. — 0,3 cc. d'une culture vivante de 13 jours.

26 *novembre*. — Deuxième prise de sang de l'artère carotide gauche.

2 *décembre*.	— 0,05 cc.	d'une culture vivante de	12 jours.
7 *décembre*.	— 0,25 cc.		13 jours.
14 *décembre*.	— 0,25 cc.		11 jours.

21 *décembre*. — 0,3 cc. d'une culture virulente; température normale.

30 *décembre*. — Il lui est posé à l'oreille droite un anneau élastique ainsi qu'au lapin témoin.

31 *décembre*. — Les anneaux enlevés, 0,3 cc. d'une culture de 6 jours sont injectés sous la peau de l'oreille à chaque lapin.

1er *janvier*. — L'examen microscopique de l'exsudation des oreilles enflées; dans celle du témoin on trouve les pneumocoques typiques; chez le lapin n° 16 leurs formes sont un peu modifiées, plusieurs d'entre eux, par leur aspect, se rapprochent du bacille de Friedländer, c'est-à-dire, se composent de petits bâtonnets, d'autres se composent de coccus.

Les mêmes microbes étaient trouvés dans les cultures du bouillon ensemencées avec cette exsudation.

2 *janvier*. — Les deux lapins sont morts. On trouve dans le sang le diplocoque normal; mais dans la culture ensemencée avec le sang du lapin n° 16, le diplocoque se distingue par son exiguïté et se colore faiblement avec le bleu de méthylène. Le 6 janvier, cette culture

est injectée dans la quantité de 1 cc. au lapin nº 82 qui périt au bout de 3 jours. Dans son sang on trouve des microbes faiblement colorés et ayant la forme de bacilles composés de bâtonnets très courts. L'examen répété du sang le jour suivant a donné des résultats négatifs. Les cultures ensemencées avec ce sang contenaient des diplocoques et des chaînettes qui ne se distinguaient des pneumocoques ordinaires que par la petite dimension des coccus dont ils étaient composés.

Lapin nº 17. — 15 *octobre*. — Injection sous la peau de 0,3 cc. d'une culture vivante de 20 jours.

18 *octobre*. — 0,3 cc. de culture morte.

24 *octobre*. — 0,3 cc. de culture virulente.

8 *novembre*. — 0,3 cc. d'une culture virulente de 16 jours. Au bout de 4 jours parut à l'endroit de l'injection une tumeur, la température s'éleva jusqu'à 40°; au 21 novembre, la température est redevenue normale.

25 *et* 27 *novembre*. — Il était injecté par 0,25 cc. de culture vivante de 15-13 jours.

30 *novembre*. — 0,4 cc. d'une culture vivante de 13 jours.

3 *décembre*. — Première prise de sang de l'artère carotide droite.

7 et 21 *décembre*. — On lui injecte les mêmes cultures et dans les mêmes doses qu'au lapin nº 16.

28 *décembre*. — Deuxième prise de sang de l'artère carotide gauche.

31 *décembre*. — Le lapin est mort : à l'autopsie : *péricardite* et pleurésie chronique. Dans le sang, une masse de diplocoques très petits et qui se colorent mal. Dans la culture, les diplocoques, quelquefois disposés en forme de chaînettes courtes. Le 4 janvier cette culture était injectée à une souris (0,5 cc.); au bout de 10 jours la souris a été trouvée morte.

Lapin nº 51. — 13 *décembre*. — Injection sous-cutanée de 0,25 cc. d'une culture morte de 45 jours.

21 *décembre*. — 0,5 cc. d'une culture vivante de 41 jours.

28 *décembre*. — 0,25 cc. d'une culture virulente de 32 jours.

9 *janvier*. — 0,25 cc. d'une culture de 9 jours. La température s'éleva jusqu'à 40°,4; à l'endroit de l'injection, une tumeur.

12 *janvier*. — Prise du sang de l'artère carotide droite; 3 heures après le lapin est mort. A l'autopsie, dans le sang, pas de bactéries. La culture ensemencée avec ce sang contient des diplocoques qui se distinguent par leur petite dimension. Le 18 janvier cette culture est réensemencée. Le 25 juin, dans la culture nouvelle se trouvent des microbes de même forme et de même dimension que dans la culture mère.

Lapins nos 88, 89, 91. — 16 *janvier*. — Injection sous-cutanée d'une culture de 14 jours préalablement chauffée à une température de 60° pendant 2 heures, en une quantité de 8 cc. aux deux premiers lapins et de 6 cc. au troisième. Ce dernier a la diarrhée le jour suivant.

19 *janvier*. — Répétition de l'injection; au bout de 2 jours, le n° 91 est mort. Ni dans le sang, ni dans les cultures ensemencées avec ce sang on ne trouve pas de microbes.

25 *janvier*. — Injection sous-cutanée d'une culture de 9 jours préalablement chauffée à 60° pendant 2 heures en une quantité de 0,8 cc. aux lapins n° 88, 89.

2 *février*. — Chaque lapin reçoit sous la peau 0,25 cc. d'une culture vivante de 27 jours.

5 *février*. — 0,25 cc. d'une culture vivante } de 8 jours à chaque lapin.
13 *février*. — 0,35 cc. d'une culture virulente }

18 *février*. — Le lapin n° 89 reçoit sous la peau à peu près une goutte de sang frais contenant une masse de pneumocoques; 9 jours après le lapin est mort. Dans le sang frais les microbes ne se trouvent pas. Le sang est mis à l'étuve, le jour suivant on y trouve beaucoup de diplocoques très petits mal colorés, quelquefois disposés en forme de diplocoques et de chaînettes. Le 28 février la culture a été injectée à une souris, dans la quantité de 1 cc.; le 3 mars la souris est morte, dans son sang et dans les cultures ensemencées avec ce sang, se trouvent les microbes de même forme, de même dimension et qui se colorent de la même manière que les microbes trouvés dans le sang du lapin n° 86 et dans les cultures ensemencées par ce sang.

2 *mars*. — Injection sous-cutanée de 0,3 cc. d'une culture virulente de 5 jours au lapin n° 88.

13 *mars*. — 0,3 cc. d'une culture vivante de 12 jours.

18 *mars*. — 0,5 cc. d'une culture vivante de 9 jours.

23 *mars*. — 0,45 cc. d'une culture virulente de 3 jours dans la veine marginale de l'oreille.

27 *mars*. — Prise du sang de l'artère carotide droite, 2 heures après le lapin est mort; ni dans le sang, ni dans la culture ensemencée avec ce sang on ne trouve pas microbes.

Lapin n° 108. — 13 *février*. — Injection sous-cutanée de 0,35 cc. d'une culture vivante de 8 jours. Le lapin a la fièvre, à l'endroit de l'injection apparaît une tumeur.

13 *mars*. — 0,35 cc. d'une culture vivante de 12 jours; aucune réaction.

18 *mars*. — 0,5 cc. d'une culture vivante de 9 jours; 3 jours après élévation insignifiante de température.

23 *mars*. — Injection de 0,4 cc. d'une culture vivante de 4 jours dans la veine marginale de l'oreille. La température se maintient à 39°,6-39°,8.

26 *mars*. — Prise du sang de l'artère carotide droite; 3 heures après le

lapin est mort. On ne trouve des microbes, ni dans le sang, ni dans les cultures ensemencées par ce sang.

Groupe II. — Renforcement de l'immunité des lapins guéris par le sérum.

Lapin n° 6 (Voir expérience de guérison n° 6-7). — 21 *décembre.* — Injection sous-cutanée de 0,35 cc. d'une culture virulente de 4 jours. Le jour suivant la température = 40°. Une tumeur se forme à l'endroit de l'injection ; 2 jours après la température est normale. La marche de la température a un caractère intermittent.

18 *janvier.* — 0,75 cc. d'une culture morte de 36 jours.

20 *janvier.* — Injection sous-cutanée de 8 cc. d'une culture de 4 jours, préalablement chauffée jusqu'à 60°.

30 *janvier.* — 0,1 cc. d'une culture vivante de 19 jours.

2 *février.* — 2 cc. d'une vieille culture.

5 *février.* — 0,25 cc. d'une culture virulente de 8 jours.

13 *février.* — 0,35 cc. d'une culture virulente de 8 jours.

18 *février.* — Injection sous-cutanée d'une goutte de sang frais, contenant des pneumocoques; 2 jours après le lapin est mort. Dans son sang et dans la culture ensemencée par ce sang, on trouve des diplocoques très petits et mal colorés et une masse de coccus tout à fait semblables à ceux qui composent les diplocoques.

Lapin n° 7 (Voir exp. de guérison n° 8). — 21 *décembre.* — Injection sous-cutanée de 0,2 cc. d'une culture virulente de 34 jours.

9 *février.* — 0,2 cc. d'une culture vivante de 9 jours.

19 *février.* — Le lapin est mort. Le sang frais de ce lapin ne contient pas de microbes; après son séjour dans l'étuve pendant vingt-quatre heures, on y constate la présence d'une masse de diplocoques très petits ainsi que de petits bâtonnets minces, de forme ovale, partagés par le milieu par un trait à peine visible. Dans les cultures ensemencées avec ce sang on trouve des diplocoques et des chaînettes composés de coccus très petits.

Lapin n° 8 (Voir exp. de guérison n° 9). — 9 *février.* — Injection sous-cutanée de 0,2 cc. d'une culture de 44 jours. Le lapin témoin est mort au bout de 3 jours; dans son sang se trouvent les pneumocoques typiques, le lapin n° 8 est sain.

16 *février.* — 0, 4 cc. }
18 *février.* — 0,75 cc. } d'une culture morte.

20 *février.* — Injection sous-cutanée de 8 cc. d'une culture de 18 jours chauffée à la température de 60° pendant 2 jours.

21 *février*. — 0,1 cc. d'une culture vivante de 21 jours.

2 *février*. — 2 cc. d'une culture morte.

5 *février*. — 0,25 cc. d'une culture vivante de 8 jours; à l'endroit de l'injection se forme une tumeur.

28 *février*. — Le lapin n° 8 se trouvant dans une cage avec un autre lapin, reçut une blessure de la peau, près de la tumeur; la blessure est désinfectée et recousue.

2 *mars*. — Le lapin est mort. Dans le sang on trouve les formes différentes des diplocoques, quelques-uns se rapprochant par leur aspect des pneumocoques de Fraenkel, d'autres ayant l'aspect de bâtonnets courts amincis au milieu (forme de biscuits) ou de bâtonnets courts avec les extrémités arrondies (forme ovale) dont la partie équatoriale est à peine colorée. Dans la culture ensemencée avec ce sang on rencontre des diplocoques et des coccus très petits. Tous ces microbes se colorent mal. Le 3 mars le sang du lapin mélangé à la culture provenant de ce sang est injecté à une souris; au bout de quelques jours, à l'endroit de l'injection se forme une tumeur qui disparaît peu à peu.

Lapin n° 109 (Voir exp. de guérison n° 11). — 2 *mars*. — Injection sous-cutanée de 0,3 cc. d'une culture vivante de 5 jours, le lapin reste sain.

13 *mars*. — 0,3 cc. d'une culture de 12 jours } d'une culture vivante;
18 *mars*. — 0,5 cc. d'une culture de 9 jours } la température de l'animal reste normale.

22 *mars*. — Injection de 0,5 cc. d'une culture vivante de 9 jours dans la veine marginale de l'oreille; élévation de la température qui dure peu de temps.

27 *mars*. — Prise de sang de l'artère carotide droite.

29 *mars*. — 0,3 cc. d'une culture virulente de 5 jours. Élévation insignifiante de la température.

3 *avril*. — Prise de sang de l'artère carotide gauche; au bout d'une heure le lapin est mort; ni dans le sang frais, ni après son séjour dans l'étuve pendant vingt-quatre heures on ne trouve pas des microbes. Dans les cultures ensemencées avec ce sang on trouve des formes gonflées de diplocoques mal colorés ou pas colorés, par leur aspect se rapprochant plutôt du diplocoque de Friedländer.

Lapin n° 110 (Voir exp. de guérison n° 11). — 5 *mars*. — Injection sous-cutanée de 0,75 cc. d'une culture vivante de 9 jours. Le 7 mars le lapin est mort. Dans le sang frais les microbes ne se trouvent pas. Dans les cultures ensemencées avec ce sang, on trouve des diplocoques et des chaînettes bien colorés, se distinguant du pneumocoque de Fraenkel, seulement par leurs petites dimensions. Ce sang mélangé avec la culture provenant de ce sang est injecté à une souris; celle-ci est morte

au bout de vingt-quatre heures. Dans son sang se trouvent des pneumocoques typiques de Fraenkel.

Groupe III. — Vaccination des lapins ayant reçu préalablement les cultures faites sur le sérum.

Lapin n° 76. — 1er *janvier*. — Injection sous-cutanée d'une culture faite le 22 décembre dans le sérum d'un lapin vacciné. Élévation de la température durant peu de temps; petite tumeur à l'endroit de l'injection.

26 *janvier*. — Injection sous-cutanée d'une culture de 6 jours préalablement chauffée à 60° pendant 2 heures.

30 *janvier*. — 0,25 cc. d'une culture vivante de 24 jours.

2 *février*. — 2 cc. d'une culture morte.

5 *février*. — 0,25 cc. d'une culture vivante de 8 jours, la température est élevée.

1er *mars*. — Injection d'une goutte de sang frais contenant des pneumocoques. La température moyenne est de 39°,7.

6 *mars*. — Prise de sang de l'artère carotide droite.

8 *mars*. — Une tumeur se forme à l'endroit de l'injection.

11 *mars*. — Le lapin est mort; à l'autopsie : péricardite et lésion des poumons (induration et couleur grise). Dans le sang frais on ne trouve pas de microbes; après son séjour pendant 24 heures dans l'étuve, on y trouve une masse de microbes très petits et mal colorés qui rappellent la forme des diplocoques. Cette forme est plus appréciable chez les microbes qui se développent dans le bouillon ensemencé avec ce sang. Outre les diplocoques on y rencontre des chaînettes composées des mêmes coccus très petits et très mal colorés.

Le 12 mars cette culture mélangée avec du sang est injectée à une souris; le 28 mars la souris est morte; dans son sang on trouve les mêmes microbes que dans le sang du lapin n° 76. Dans les cultures ensemencées avec le sang de la souris on constate la présence de diplocoques et de chaînettes bien colorés et par leur aspect se rapprochant du pneumocoque de Fraenkel; se distinguant de ceux-ci uniquement par leurs dimensions plus petites; le 27 mars, cette culture est injectée à la souris n° 2; le 3 avril celle-ci est morte. Dans son sang on ne trouve pas de microbes. Dans la culture ensemencée avec ce sang on rencontre des diplocoques et des chaînettes complètement semblables au pneumocoque de Fraenkel. Le 4 avril cette culture (0,4 cc.) est injectée à la souris n° 3; au bout de quelques jours, à l'endroit de l'injection se forme une tumeur; mais l'animal reste vivant.

Lapin n° 78. — 5 *janvier*. — Injection sous-cutanée d'une culture

faite le 31 décembre dans le sérum d'un lapin vacciné. L'animal reste sain.

25 *janvier*. — Injection de 8 cc. d'une culture de 9 jours chauffée à 60° pendant 2 heures dans la veine marginale de l'oreille.

30 *janvier*. — 0,1 cc. d'une culture vivante de 19 jours.

2 *février*. — 2 cc. d'une culture morte.

5 *février*. — 0,25 cc. d'une culture vivante de 8 jours. Élévation insignifiante de la température.

13 *février*. — 0,35 cc. d'une culture vivante de 8 jours, le lapin reste sain.

23 *février*. — Le lapin a reçu une blessure de la peau dans la région des testicules.

24 *février*. — Le lapin est mort. Dans son sang on trouve des pneumocoques typiques. Dans les cultures ensemencées avec ce sang, se développent des diplocoques qui se colorent bien et se distinguent des pneumocoques de Fraenkel seulement par leurs dimensions un peu plus petites.

Lapin n° 77. — 5 *janvier*. — Injection sous-cutanée d'une culture faite le 31 décembre dans le sérum d'un lapin vacciné.

25 *janvier*. — Injection de 8 cc. d'une culture de 9 jours préalablement chauffée à une température de 60° pendant deux heures, dans la veine marginale de l'oreille.

30 *janvier*. — Injection sous-cutanée de 0,25 cc. d'une culture de 24 jours. Élévation de la température qui se prolonge jusqu'au 13 février; à l'endroit de l'injection se forme une tumeur.

13 *février*. — 0,35 cc. d'une culture virulente de 8 jours; température normale.

18 *février*. — Injection sous-cutanée d'une demi-goutte de sang frais contenant des pneumocoques; élévation de la température, induration insignifiante à l'endroit de l'injection.

24 *février*. — Le lapin est mort. Dans son sang frais on ne trouve pas de microbes. Dans les cultures ensemencées avec ce sang se développent des diplocoques et des coccus très petits et qui se colorent mal.

Lapin n° 80. — 6 *janvier*. — Injection sous-cutanée d'une culture (lavée) faite le 31 décembre dans le sérum d'un lapin vacciné.

25 *janvier*. — Injection de 0,8 cc. d'une culture de 9 jours chauffée à 60° pendant deux heures dans la veine marginale de l'oreille.

30 *janvier*. — Injection sous-cutanée de 0,1 cc. d'une culture vivante de 19 jours. A l'endroit de l'injection se forme une tumeur.

7 *février*. — Le lapin est mort. Le sang contient des pneumocoques. Dans la culture provenant de ce sang on trouve des diplocoques de dimensions différentes et, outre ceux-ci, une masse de petits bâtonnets avec le bout arrondi et qui sont partagés au milieu par un trait à peine visible.

LAPIN n° 93. — 19 *janvier.* — Injection sous-cutanée d'une culture faite le 14 janvier dans le sérum d'un lapin malade (Voir exp. de guérison n° 19).

27 *janvier.* — Injection sous-cutanée d'une goutte de sang contenant des pneumocoques. Induration peu sensible à l'endroit de l'injection.

2 *février.* — Injection de 2 cc. d'une culture morte.

5 *février.* — 0,25 cc. d'une culture vivante de 8 jours; à l'endroit de l'injection se forme une tumeur.

13 *février.* — 0,35 cc. d'une culture vivante de 8 jours : la température reste normale.

25 *février.* — Injection sous-cutanée d'une demi-goutte de sang frais contenant des pneumocoques. A l'endroit de l'injection se forme une nouvelle tumeur.

2 *mars.* — 0,3 cc. d'une culture vivante de 7 jours.

6 *mars.* — Prise de sang de l'artère carotide droite.

11 *mars.* — Le lapin est mort. Dans son sang, après un séjour à l'étuve pendant vingt heures, on rencontre des microbes très petits et qui se colorent mal et qui, d'après leur aspect, se rapprochent du diplocoque. Dans la culture provenant de ce sang, on rencontre le même microbe, mais sa forme de diplocoque est plus nettement accusée.

12 *mars.* — Ce sang mélangé aux cultures qui en proviennent est injecté à une souris qui est restée vivante.

LAPIN n° 97. — 22 *janvier.* — Injection sous-cutanée d'une culture faite le 14 janvier dans le sérum d'un lapin vacciné. La température reste normale ; de temps en temps la diarrhée.

15 *février.* — Injection sous-cutanée du sang contenant le pneumocoque.

18 *février.* — Le lapin est mort. Dans le sang se trouvent les pneumocoques typiques par leurs moindres dimensions. Dans la culture provenant de ce sang, on rencontre des diplocoques et des chaînettes qui sont formés de coccus très petits et se colorant mal.

LAPIN n° 100. — 25 *janvier.* — Injection sous-cutanée d'une culture faite le 14 janvier dans le sérum d'un lapin vacciné.

30 *janvier.* — 0,25 cc., d'une culture de 24 jours.

13 *février.* — 0,35 cc., d'une culture virulente de 8 jours.

24 *février.* — 0,25	cc.	d'une	culture	de 4	jours	La température de l'animal reste normale. Toutes ces cultures contiennent des pneumocoques typiques.
2 *mars.* — 0,03	—	—	—	7	—	
13 *mars.* — 0,03	—	—	—	12	—	
18 *mars.* — 0,05	—	—	—	9	—	
21 *mars.* — 0,25	—	—	—	8	—	

dans la veine marginale dans l'oreille.

26 *mars*. — Prise de sang de la carotide droite.

27 *mars*. — 0,7 cc. d'une culture de 7 jours.

3 *avril*. — Prise de sang de la carotide gauche.

4 *avril*. — Le lapin est mort, dans son sang on ne trouve pas de microbes. Le sang est mis à l'étuve : le jour suivant on y trouve des formes gonflées, des bacilles courts, de forme ovale, qui se disposent quelquefois par 2. Ces microbes se colorent mal et au milieu ils ne se colorent pas du tout. Les mêmes microbes se trouvent dans les cultures provenant de ce sang.

Lapin n° 101. — 25 *et* 30 *janvier*. — On injecte à ce lapin les mêmes cultures, dans les mêmes doses qu'au lapin n° 100.

5 *février*. — 0,25 cc. d'une culture vivante de 11 jours.

13 et 24 *février*. — Injection des mêmes cultures, dans les mêmes doses qu'au lapin n° 100. Élévation de la température, diarrhée, à l'endroit de l'injection se forme une tumeur.

12 *mars*. — Le lapin est mort. Dans son sang on ne trouve pas de microbes. Dans la culture provenant de ce sang on rencontre beaucoup de microbes très petits et se colorant mal, déjà décrits plusieurs fois plus haut. Parmi eux il y en a qui ont la forme des diplocoques.

Lapin n° 102. — 26 *janvier*. — Injection d'une culture faite le 14 janvier dans le sérum d'un lapin vacciné.

2 *février*. — Injection sous-cutanée de 0,24 cc. d'une culture de 17 jours chauffée à 60° pendant 2 heures.

28 *février*. — Injection d'une demi-goutte de sang frais contenant des pneumocoques.

8 *février*. — Le lapin est mort, dans son sang on trouve des microbes très petits, à peine visibles et qui se colorent mal. Dans la culture provenant de ce sang les microbes sont plus appréciables et ont la forme des diplocoques. Ce sang est injecté à une souris qui est restée vivante.

Lapin n° 103. — 26 *janvier*, 2 *et* 28 *février*. — Ce lapin a reçu les mêmes cultures et dans les mêmes doses que le lapin n° 102.

3 *mars*. — Le lapin est mort. Dans son sang frais on ne trouve pas de microbes. Le sang est mis à l'étuve ; le jour suivant on y trouve des diplocoques très petits et se colorant bien. La culture provenant de ce sang contient des diplocoques et des chaînettes de même dimension que dans le sang. Ce sang est injecté à une souris. Le 6 mars la souris est morte. Dans son sang et dans les cultures ensemencées avec ce sang on rencontre les pneumocoques typiques.

Lapin n° 30. — 4 *décembre*. — Injection d'une culture faite le 29 novembre dans le sérum d'un lapin vacciné.

20 *décembre*. — 0,2 cc. d'une culture virulente de 2 jours.

28 *décembre* et 3 *janvier*. — Injection par 0,25 cc. de culture de 6 jours. La température de l'animal tout ce temps reste normale.

11 *janvier*. — Prise du sang de la carotide droite.

16 *janvier*. — Injection de 0,25 cc. de la même culture que dans l'expérience de guérison n° 11, dans laquelle était essayée l'action curative du sérum de ce lapin n° 30. Le lapin témoin périt au bout de 2 jours. Chez le lapin n° 30 se forme une tumeur à l'endroit de l'injection. La température de l'animal reste élevée pendant 2 semaines.

30 *janvier*. — 0,1 cc. d'une culture vivante de 19 jours.

2 *février*. — 2 cc. d'une culture morte.

5 *février*. — 0,25 cc. d'une culture vivante de 8 jours, le lapin est sain.

11 *février*. — Prise de sang de la carotide gauche.

13 *février*. — 0,35 cc. d'une culture vivante de 8 jours; le lapin est sain.

11 *février*. — Prise de sang de la carotide gauche.

13 *février*. — 0,35 cc. d'une culture virulente de 8 jours.

22 *février*. — Le lapin est mort. A l'autopsie, à l'endroit des injections, des traces de suppurations; endocardite et pleurésie. Dans le sang de l'animal les microbes ne sont pas trouvés. Dans la culture de ce sang on rencontre les microbes en forme de diplocoques et coccus. Tous ces microbes se colorent mal et se distinguent par leurs petites dimensions, le 26 février le sang est examiné de nouveau, on n'y trouve plus de microbes. Une culture nouvelle est faite avec ce sang et le reste de ce dernier est injecté à une souris. Dans la culture nouvelle, le jour suivant sont trouvés les mêmes microbes, très petits et se colorant mal, comme dans la première culture. Le 4 mars la souris est morte. Dans la culture ensemencée avec son sang, on rencontre des microbes du même aspect que dans les cultures provenant du sang du lapin. Ces microbes ont la forme de coccus, de diplocoques et de chaînettes. Le sang de la souris est injecté à une souris n° 2 qui a été malade pendant quelques jours, elle avait une tumeur à l'endroit de l'injection, mais au bout de 12 ou 15 jours elle s'est rétablie.

Groupe IV. — Expériences sur la guérison

Expérience I, 16 *novembre*.

13 *novembre*. — Prise du sang au lapin vacciné n° 16 et à un autre normal; le 16 novembre le sérum est décanté de ce sang. L'expérience est faite sur 3 lapins: A, B, C, A reçoit le sérum d'un lapin vacciné, B le sérum normal et C sert pour le contrôle. Le 16 novembre injection de 0,4 cc. d'une culture de 13 jours à chaque lapin, ensuite A et B reçoivent 5 cc. de sérum sous la peau. Six heures après répétition de l'injection du sérum dans une dose de 3 cc. à chaque lapin. Le 17 no-

vembre B et C sont morts [1], la température de l'animal A est normale et il paraît sain.

Expérience II, 20 *novembre*.

17 *novembre*. — Prise du sang au lapin vacciné n° 15 et à un autre normal. Le 20 novembre le sérum est décanté de ce sang. L'expérience est faite sur les 3 lapins : A, B, C. A est traité par le sérum du lapin vacciné, B par le sérum normal, C sert de témoin non traité.

A chacun des 3 lapins on injecte le 20 novembre 0,5 cc. d'une culture de 16 jours ; et ensuite A et B reçoivent sous la peau dans le même endroit par 3 cc. de sérum ; 6 heures après, répétition de l'injection du sérum dans la dose de 2cc,8 à chacun. Le 21 novembre B et C sont morts ; chez A une tumeur se forme à l'endroit de l'injection ; la température de l'animal est : le 21 novembre 40° ; 22 novembre 40°, 1 ; 23 novembre 40° ; 24 novembre 39°,8 ; le 25 novembre l'animal est mort.

Expérience III, 29 *novembre*.

26 *novembre*. — Prise du sang au lapin vacciné, n° 16 et à un autre normal. Le 29 novembre le sérum est décanté de ce sang. Aux trois lapins (A,B,C) on injecte sous la peau 0,35 cc. d'une culture de 12 jours. Ensuite A reçoit 4 cc. de sérum du lapin vacciné et B 4 cc. de sérum normal ; C reste comme témoin. Sept heures après on injecte encore : A — 5 cc., B — 2 cc. de sérum. Le 30 novembre B et C sont morts. La température du lapin A = 38°. Cet animal reçoit encore 2 cc. de sérum ; du 31 décembre au 8 janvier la température reste normale ; le 4 janvier le lapin a de la diarrhée. Le jour suivant l'animal a un aspect tout à fait sain.

Expérience IV, 29 *novembre*.

Dans cette expérience l'animal est traité avec le même sérum que dans l'expérience précédente, mais le traitement commence un jour après l'infection.

Le 29 novembre les lapins A et B reçoivent sous la peau 0,5 cc. d'une culture de 30 jours ; le 13 novembre, température chez A = 40°, 8, chez B 40°, 1. Le lapin A reçoit sous la peau 4cc,5 de sérum d'un lapin vacciné ; le soir du même jour une nouvelle injeetion de 3 cc. de sérum. B sert pour le contrôle. Le 1er décembre B est mort ; la température chez A = 40°, le 3 décembre A est mort.

1. Les animaux morts étaient toujours autopsiés. Leur sang était ensemencé dans le bouillon et examiné au microscope. Pour éviter des répétitions, dans l'exposé des expériences, je mentionnerai seulement les résultats des autopsies dans les cas où les microbes n'étaient pas trouvés dans le sang ou différeraient par leur aspect des pneumocoques typiques.

Expérience V, 1er *décembre.*

28 *novembre.* — Saignée du lapin vacciné n° 15 et d'un autre normal. Le 1er décembre le sérum est décanté de ce sang. Aux lapins, A, B, C on injecte sous la peau un mélange de sang frais contenant une masse de pneumocoques, avec du bouillon (à peu près une goutte de sang à chaque lapin), ensuite A reçoit, sous la peau et au même endroit, 6 cc. de sérum du lapin vacciné; B — 6 cc. de sérum normal; C — le témoin. Sept heures après la température chez A = 40°, chez B — 39°,6 ; chez C — 40°, 3. Une nouvelle injection de 6 cc. de sérum aux lapins A et B. Le 2 décembre la température chez A = 39,7; chez B = 40, 2; C est mort. A reçoit encore 3 cc. de sérum. Le 3 décembre B est mort. La température chez A reste normale jusqu'au 16 décembre. Les premiers jours l'animal avait de la diarrhée : le 16 décembre il paraît tout à fait sain.

Expérience VI, 6 *décembre.*

Dans cette expérience le virus est injecté au lapin A sous la peau de la région dorsale d'un côté et le sérum curatif de l'autre côté. Le lapin B sert pour le contrôle. Le 3 décembre saignées du lapin vacciné n° 17 et d'un autre normal. Le 6 décembre le sérum est décanté de ce sang. On injecte à chaque animal 0,3 cc. d'une culture de 10 jours. Ensuite A reçoit 8 cc. de sérum du lapin vacciné; 7 heures après, nouvelle injection de 4 cc. du même sérum, 8 décembre B est mort. La température chez le lapin A = 37°, 6, le 9 décembre A est mort.

Expérience VII, 7 *décembre.*

Dans cette expérience on injecte au lapin A la même culture du pneumocoque et le même sérum que dans l'expérience précédente, avec la différence que le sérum et le virus sont injectés sous la peau et dans le même endroit. Le lapin B sert pour le contrôle. Le 7 décembre à chaque lapin est inoculé 0,3 cc. d'une culture de 11 jours, ensuite A reçoit 6 cc. de sérum d'un lapin vacciné; 7 heures après encore 4 cc. du même sérum. Le 9 décembre B est mort; chez A la température reste normale jusqu'au 19 décembre.

Expérience VIII, 7 *décembre.*

Dans cette expérience on éprouve les propriétés curatives des sérums normaux, l'un frais et l'autre obtenu d'un lapin deux semaines auparavant et aussi du sérum d'un lapin vacciné n° 15. Le 20 décembre une culture de 3 jours est mélangée à une autre qui en a été ensemencée la veille; 0,5 cc. de ce mélange est injecté à chaque lapin A, B, C et D.

Ensuite on injecte sous la peau par 6 cc., à A de sérum du lapin vacciné, à B — de sérum normal frais, à C — de sérum normal vieux. Le lapin D reste pour le contrôle 8 heures après une nouvelle injection de 4 cc. des sérums aux lapins A, B, C. Le 21 décembre B et C reçoivent encore 4 cc. de sérum.

	A	B	C	D
	TEMPÉRATURES			
21 décembre.	39°	38°,7	40°	38°,9
22 —	normale	mort	mort	38°,5 diarrhée
23 —	38°,6	—	—	38°,6
24 —	sain	—	—	mort.

EXPÉRIENCE IX, 31 *décembre*.

Dans cette expérience on injecte au lapin A la culture virulente et le sérum d'un lapin vaccin, sous la peau, dans le même endroit; au lapin B la culture est injectée sous la peau dans la région dorsale d'un côté et le même sérum — de l'autre côté. Le lapin C sert pour le contrôle.

28 *décembre*. — Prise de sang du lapin vacciné n° 17 et d'un autre normal.

31 *décembre*. — On injecte à chaque lapin 0,25 cc. d'une culture de 7 jours; ensuite A et B reçoivent par 8 cc. de sérum; huit heures après une nouvelle injection de sérum à A — 3 cc., à B — 4 cc.

	A	B	C	
	TEMPÉRATURES.			
1er janvier. . .	39°,6	40°	40°	
2 — . . .	38°,8	mort	39°,8	Chez C tumeur à l'endroit de l'injection
3 — . . .	38°,6		40°	Chez A un œdème insignifiant.
4 — . . .	39° diarrhée		mort	
5 — . . .	38°,5 sain			

EXPÉRIENCE X, 13 *janvier*.

Dans cette expérience les lapins A et B sont traités avec le même sérum curatif, avec la différence que l'animal A reçoit sous la peau le sérum quelques minutes après l'injection du virus et à B on injecte un mélange du virus avec du sérum, préparé une heure avant l'expérience. Le lapin C est traité avec le sérum provenant d'un lapin malade, à qui, 3 jours avant la prise du sang, était injecté le virus pneumonique. Le lapin D sert pour le contrôle.

11 *janvier*. — Prise du sang d'un lapin vacciné n° 30 et d'un lapin normal.

12 *janvier.* — Prise du sang du lapin malade n° 51 chez cet animal la température avant l'opération — 40°,4 ; il a une tumeur à l'endroit de l'injection du virus.

13 *janvier.* — Les lapins A, C et D reçoivent sous la peau par 0,25 cc. d'une culture de 10 jours. Le lapin B reçoit le mélange de 0,25 cc. de la même culture avec 3 cc. de sérum du lapin vacciné. Ensuite on injecte à A et à C par cc. de sérum ; quatre heures après.

	A	B	C	D
	TEMPÉRATURES.			
	39°,8	39°,4	39°,6	39°,1
	nouv. inject. de 5,5 cc. sérum		2 cc.	
14 janvier. . .	40°,2	39°,9	40°	40°
		nouv. inject. de 4 cc. sérum	tumeur à l'endroit de l'injection.	
15 — . . .	mort	40°,8	39°,8	38°
16 — . . .		35°	40°,6	mort
17 — . . .		mort	40°	

Chez le lapin C la fièvre continue jusqu'à la mort qui arrive le 25 janvier. Dans son sang frais on ne trouve pas de microbes à l'examen microscopique. Après le séjour du sang pendant vingt-quatre heures dans l'étuve on y trouve des microbes qui se colorent très mal et qui d'après leur aspect se rapprochent des bacilles de Friedländer, ainsi que dans les cultures provenant de ce sang.

EXPÉRIENCE XI, 13 *février*.

9 *février.* — Prise de sang au lapin vacciné n° 6 et à un lapin normal.

11 *février.* — Prise de sang au lapin vacciné n° 30.

13 *février.* — On injecte sous la peau aux lapins A, B et C par 0,35 cc. d'une culture de 8 jours ; ensuite A reçoit 9 cc. de sérum du lapin n° 6, et l'animal B — 6 cc. de sérum du lapin n° 30, sept heures après, répétition de l'injection : à A 6 cc. à B 5 cc. C sert pour le contrôle.

	A	B	C
	TEMPÉRATURES.		
	39°,4	39°,6	40°,6
15 février.	39°,9	39°,6	40°,0
16 —	40°,0	39°,8	41°,3
17 —	41°,2 diarrhée	40°,4	41°,5 tumeur
18 —	40°,0 tumeur	39°,9	40°,5
19 —	39°,4	39°	40°,8
20 —	38°,7	sain	39°,2
21 —	tumeur diminue		tumeur diminue.

EXPÉRIENCE XII, 8 *mars*.

6 *mars*. — Prise de sang à deux lapins vaccinés n[os] 76 et 93 et à un autre normal.

8 *mars*. — Le sérum est décanté de ce sang. L'expérience est faite sur trois lapins A,B,C. Chaque lapin reçoit sous la peau 0,5 cc. d'une culture de 8 jours, ensuite on injecte à A 7 cc. de sérum du lapin n° 76, à B — 7 cc. de sérum du lapin n° 93, à C — 7 cc. de sérum normal; cinq heures après A et B reçoivent encore par 5 cc. et C 4 cc. de leurs sérums respectifs. C est mort au bout de trente-six heures; on ne trouve pas de microbes dans son sang. Dans la culture, ensemencée avec ce sang, on rencontre des diplocoques très petits et qui se colorent mal. B est mort le 14 mars; ni dans le sang, ni dans les cultures qui en sont ensemencées, les microbes ne se trouvent pas.

EXPÉRIENCE XIII, 28 *mars*.

26 *mars*. — Prise de sang du lapin vacciné n° 100.

28 *mars*. — Injection par 0,65 cc. d'une culture de 4 jours à 3 lapins A, B, C. Le lapin A reçoit ensuite 6 cc. de sérum du lapin vacciné sous la peau dans le même endroit où était injecté le virus. B reçoit 6 cc. du même sérum dans la veine marginale de l'oreille. C témoin, 7 heures après une nouvelle injection de même dose de sérum aux lapins A et B. 29 mars la température chez A = 39°,9; chez B = 39°,9; chez C = 40. Nouvelle injection par 3 cc. de sérum aux lapins A et B. 30 mars, A et B sont sains; température chez C = 40°. Ce dernier est mort le 1er avril.

EXPÉRIENCE XIV, 28 *mars*.

27 *mars*. — Prise de sang du lapin vacciné n° 109.

28 *mars*. — Le sérum est décanté de ce sang. A 4 lapins A, B, C et D on injecte sous la peau par 0,4 cc. d'un mélange de la même culture qu'à la précédente expérience, avec du sang frais contenant des pneumocoques; ensuite A reçoit 6 cc. de sérum du lapin vacciné sous la peau, au même endroit où a été injecté le virus: B sous la peau, mais de l'autre côté; C dans la veine de l'oreille. D reste pour contrôle. 6 heures après, répétition de l'injection du sérum. 1er avril, D est mort. A et C sont sains (température normale), B malade. 2 avril, B est mort. Dans son sang les microbes ne se trouvent pas; dans la culture, provenant de ce sang, on trouve en petite quantité des microbes en forme de petits bâtonnets très courts, disposés par 2 et quelquefois par 4. Les bâtonnets se colorent mal aux extrémités et ne se colorent pas au milieu, de sorte qu'on a l'impression de vacuoles.

Expérience XV, 28 *mars*.

26 *mars*. — Prise du sang du lapin vacciné n° 108.

28 *mars*. — Le sérum est décanté de ce sang. Les lapins A et B reçoivent sous la peau le même mélange et dans les mêmes doses que dans l'expérience 14; ensuite on leur injecte 6 cc. de sérum du lapin vacciné: A sous la peau, dans le même endroit où était injecté le virus, B dans la veine de l'oreille. 6 heures après, répétition de l'injection de sérum dans les mêmes doses. 29 mars et les jours suivants leur température est normale; les animaux paraissent sains. Le lapin D de l'expérience précédente sert de témoin.

Expérience XVI, 5 *avril*.

3 *avril*. — Prise du sang au lapin vacciné n° 109 et à un autre normal.

5 *avril*. — Le sérum est décanté de ce sang. Aux lapins A, B, C, D on injecte sous la peau par 0,5 cc. d'une culture de 4 jours mélangée avec du sang frais contenant une masse de pneumocoques. Ensuite A reçoit 9 cc. de sérum du lapin vacciné sous la peau dans le même endroit où a été injecté le virus; C 6 cc. de sérum normal dans la veine de l'oreille; D témoin.

6 *avril*. — Température chez A 40°,3; chez B 41°,2; chez C 40°; chez D 41°,3. On injecte à A encore 4 cc. de sérum du lapin vacciné sous la peau et à B 6 cc. du même sérum dans la veine de l'oreille et 5 cc. sous la peau à l'endroit où avait été injecté, la veille, le virus; à C 10 cc. de sérum normal dans la veine. A 3 heures du soir (soit 23 heures après l'injection) D est mort.

7 *avril*. — C est mort. La température chez A = 39°; chez B 39°,2. Ce dernier animal reçoit encore 5 cc. du même sérum dans la veine de l'oreille et 3 cc. sous la peau.

8 *avril*. — B paraît sain, chez A la température est normale, mais l'animal maigrit et a de la diarrhée.

14 *avril*. — A est mort. B est sain.

Expérience XVII, 5 *avril*.

3 *avril*. — Prise du sang du lapin vacciné n° 100.

5 *avril*. — Le sérum est décanté de ce sang.

5 *avril*. — A deux lapins A et B, on injecte sous la peau le même mélange et dans la même dose que dans l'expérience précédente; ensuite A reçoit 8 cc. de sérum du lapin vacciné, sous la peau, dans le même endroit où était injecté le virus.

6 *avril*. — Température chez A = 40°,7; chez B = 41°. Le premier

lapin reçoit sous la peau encore 6 cc. de sérum; à B on injecte du même sérum: 6 cc. dans la veine de l'oreille et 5 cc. sous la peau à l'endroit où le virus avait la veille été injecté.

7 *avril*. — B reçoit encore du même sérum: 5 cc. dans la veine et 2 cc. sous la peau. Température chez A = 39°,4; chez B = 40°,8. Le jour suivant la température des lapins est normale, mais ils maigrissent et ont de la diarrhée.

15 *avril*. — A est mort. B reste vivant.

N. B. — Comme contrôle sert le lapin D de l'expérience précédente.

Expérience XVIII, 5 *avril*.

3 *avril*. — Prise du sang du lapin vacciné n° 113.

5 *avril*. — Le sérum est décanté. On injecte aux lapins A, B et C par 0,5 cc. d'une culture de 4 jours mélangée avec du sang frais contenant une masse de pneumocoques. Ensuite A reçoit 6 cc. de sérum du lapin vacciné sous la peau et au même endroit que le virus.

4 *avril*. — C est mort. La répétition de l'injection du même sérum en une dose de 7 cc. au lapin A. Au lapin B on injecte (14 heures après l'infection; la température de l'animal = 41°) 6 cc. du même sérum sous la peau à l'endroit de l'injection du virus et 6 cc. dans la veine.

7 *avril*. — Température chez A 40°,2 chez B 40°,2. Ce dernier reçoit encore 5 cc. de sérum dans la veine et la même dose sous la peau.

8 *avril*. — Température : A — 39,°,5 chez B 39°; les jours suivants la température reste normale; mais les animaux maigrissent et ont de la diarrhée.

10 *avril*. — B commence à se rétablir.

15 *avril*. — A est mort, B sain.

Expérience XIX, 22 *décembre*.

18 *décembre*. — Injection d'une culture de trois jours dans la dose de 1 cc. au lapin n° 59.

19 *décembre*. — L'animal a la fièvre. Prise de sang à cet animal.

22 *décembre*. — Le sérum est décanté. Aux lapins A et B, on injecte sous la peau par une goutte de sang frais contenant des pneumocoques, ensuite A reçoit sous la peau et au même endroit où était injecté le virus 8 cc. de sérum du lapin n° 59; 7 heures après encore 5 cc.

B sert comme contrôle.

23 *décembre*. — Injection nouvelle de 4 cc. de sérum au lapin; A le soir du même jour cet animal est mort.

24 *décembre*. — B est mort. Dans le sang des deux lapins les microbes ne se trouvent pas.

Tableaux résumant les expériences

NUMÉROS des EXPÉRIENCES.	DATE de L'EXPÉRIENCE.	Nos des expériences correspondants sur la guérison.	AGE des CULTURES.	RÉSULTATS de l'examen microscopique de la culture.	MILIEU dans lequel était réensemencée la culture.	MILIEU dans lequel était faite la culture.
I.	4 déc.	III	5 jours.	Diploc. et chaîn.	Bouillon (*a*).	Sérum de l'an. vacciné
I.	5 —	—	6 —	Pas de microbes.	»	Sérum normal.
I.	13 —	»	9 —	Diplocoques.	Bouillon (*b*).	Culture (*a*).
I.	16 —	»	3 —	—	»	Culture (*b*).
II. . . .	12 —	III	8 —	Diploc. et chaîn.	Bouillon.	Sérum de l'an. vacciné.
II. . . .	12 —	—	8 —	Formes gonfl. du dip.	—	Sérum normal.
III. . . .	9 déc.	V	8 jours.	Chaîn. et congl. de dip.	»	Sérum de l'an. vacciné.
III. . . .	9 —	—	8 —	Pas de microbes.	Bouillon.	Sérum normal.
III. . . .	8 —	—	6 —	Diploc. et chaîn.	—	Sér. de l'an. vacc. (*a*).
III. . . .	— —	—	6 —	—	—	—
IV. . . .	23 déc.	VIII	3 jours.	»	»	Sérum de l'an. vacciné.
IV. . . .	— —	—	3 —	»	»	—
IV. . . .	— —	—	3 —	»	»	Sérum normal.
V. . . .	24 —	—	4 —	Diploc. et chaîn.	»	Sérum de l'an. vacciné.
V. . . .	— —	—	4 —	—	»	—
V. . . .	— —	—	4 —	Diplocoques.	Sér. de l'an. vacc. (*a*)	Sérum normal.
VI. . . .	31 —	—	7 —	Diploc. et chaîn.	»	Culture (*a*).
VI. . . .	La même culture.					
VII . . .	25 déc.	VIII	3 jours.	Chaînettes	»	Sérum de l'an. vacciné.
VII . . .	— —	—	3 —	—	»	—
VII . . .	— —	—	3 —	Diplocoques.	»	Sérum normal.
VIII. . .	1er janv.	—	10 —	Diploc. et chaîn.	Bouillon.	Sérum de l'an. vacciné.
VIII. . .	— —	—	— —	Diplocoques.	—	Sérum normal.
IX. . . .	10 déc.	VII	4 jours.	Chaînettes de très petits diplocoques.	Bouillon (*a*).	Sérum de l'an. vacciné.
IX. . . .	— —	—	4 —	—	Bouillon.	—
IX. . . .	— —	—	4 —	Diploc. typiques.	—	Sérum normal.
	13 —	»	3 —	—	—	Culture (*a*).
X. . . .	11 —	VII	5 —	Diploc. et chaîn.	Bouillon (*b*).	Sérum de l'an. vacciné.
X. . . .	— —	—	5 —	Diplocoques.	Bouillon.	Sérum normal.
X. . . .	14 —	»	3 —	—	—	Culture (*b*).
XI. . . .	5 janv.	IX	5 jours.	Chaîn. composées de très petits diploc.	Bouillon.	Sérum de l'an. vacciné.
XI. . . .	— —	—	5 —	—	—	—
XI. . . .	— —	—	5 —	Diplocoques.	—	Sérum normal.
XII . . .	6 —	—	6 —	Très petits diplocoques et chaînettes.	—	Sérum de l'an. vacciné
XII . . .	— —	—	6 —	—	—	—
XII . . .	— —	—	6 —	Diplocoques.	—	Sérum normal.
XIII. . .	19 janv.	X	5 jours.	Diplocoques.	Bouillon.	Sérum de l'an. vacciné.
XIII. . .	— —	—	5 —	—	—	Sér. du lap. mal. n° 51.
XIII. . .	— —	—	5 —	—	—	Sérum normal.

avec les cultures lavées.

LAVÉE ou NON LAVÉE.	RÉSULTATS de L'EXPÉRIENCE.	RÉSULTATS de L'AUTOPSIE.	REMARQUES.
Non lavée.	Sain.	»	»
—	Mort au bout de 1 j.	Diploc. dans le sang.	»
»	Sain.	»	Injecté 8 cc. de la culture.
»	Reste vivant.	»	Injecté 5 cc. de la culture; l'animal avait de la diarrhée.
Non lavée.	Mort au bout de 5 j.	0	Diplocoques très petits, se colorant mal. Le bouillon ne devient troublé que le 4e jour.
—	— 4 j.	Dipl. dans la culture.	Culture ensemencée avec le sang du lapin.
Non lavée.	Mort au bout de 5 j.	Diploc. dans le sang.	»
—	Reste vivant.	»	»
—	Mort au bout de 4 j.	Diploc. dans le sang.	Cult. (a) était ensemencée le 2 décembre par cult. dans sérum normal. Le bouillon ne devient trouble que le 4e jour.
—	—	—	Cette cult. était ensemencée avec du sang frais contenant une masse de diplocoques.
Non lavée.	Mort au bout de 5 j.	»	Dans le sang du lapin les microbes ne se trouvent pas; la culture ensemencée avec ce sang en contient.
Lavée.	— 3 j.	Dans le sang des diplocoques.	»
Non lavée.	— 4 j.		»
—	Mort au bout de 2 j.	Les microbes se trouvent dans le sang.	La culture contenait 1/2 cc. de sérum.
Lavée.	— 2 j.		—
Non lavée.	— 3 j.		—
—	— 9 j.	0	La même culture était partagée en deux; une moitié était lavée et à l'autre était ajouté 2 cc. de sérum du lapin vacciné de sorte que cette dernière contenait en somme 4 cc.
Lavée.	— 5 j.	Diploc. dans le sang.	—
Non lavée.	Reste vivant.	»	Insignifiante élévation de t° et petite tumeur à l'endroit de l'injection.
Lavée.	Mort au bout de 2 j.	Diploc. dans le sang.	»
Non lavée.	— 3 j.	—	»
—	Vivant.	»	Insignifiante élévation de t°. Les cult se sont développées dans le bouil. seulement au b. de 2 j.
—	Mort au bout de 2 j.	Diploc. dans le sang.	»
Non lavée.	Resté vivant.	»	Le lapin avait la diarrhée et la t° était normale, pendant 5 jours; les cult. dans le bouillon ne se développaient qu'au bout de 2 jours.
Lavée.	Mort au bout de 4 j.	»	»
Non lavée.	— 2 j.	»	»
»	— 2 j.	»	»
Non lavée.	— 38 j.	0	La t° restait normale chez l'animal; mais les premiers jours après injection il avait la diarrhée; il est mort plus tard à l'état de marasme profond.
—	— 2 j.	Diploc. dans le sang.	»
»	— 17 j.	0	Injecté 2 cc. de cult. l'animal est mort à l'état de marasme profond.
Non lavée.	Sain.	»	Dans les cult. de bouillon on trouve des chaînettes composées de très petits diplocoques.
Lavée.	Sain.	»	—
Non lavée.	Mort au bout de 1 j.	Diploc. dans le sang.	»
—	Resté vivant.	—	Lapin avait la diarrhée, il devint très maigre. Dans le bouillon, le microbe ne pousse pas.
Lavée.	Sain.	—	Dans le bouillon le microbe ne pousse pas.
Non lavée.	Mort au bout de 3 j.	Diploc. dans le sang.	Dans le bouillon le microbe pousse.
Non lavée.	Mort au bout de 5 j.	Diploc. dans le sang.	»
—	Sain.	»	Dans le bouillon la cult. ne se développe pas.
—	Mort au bout de 2 j.	Diploc. dans le sang.	»

NUMÉROS des EXPÉRIENCES.	DATE de L'EXPÉRIENCE.	N°s des expériences correspondants sur la guérison.	AGE des CULTURES.	RÉSULTATS de l'examen microscopique de la culture.	Dans quel milieu était réensemencée la culture.	Dans quel milieu était faite la culture.
XIV. . .	22 fév.	X	8 jours.	Petits dip. et formes gonflées du diploc.	Bouillon.	Sérum de l'an. vacciné.
XIV. . .	— —	—	8 —	—	—	—
XIV. . .	— —	—	8 —	Diplocoques.	—	Sérum normal.
XV . .	16 fév.	XI	3 jours.	Très petits diplocoques et chaînettes.	Bouillon (a).	Sér. du lap. vacc. n° 30.
XV. . .	— —	—	3 —		Bouillon (b).	—
XV. . .	— —	—	3 —	»	»	Sérum normal.
XVI. . .	17 —	—	4 —	Pas de microbes.	Bouillon.	Sér. du lap. vacc. n° 30.
XVI. . .	— —	—	4 —	Chaîn. de très pet. dip.	—	—
XVI. . .	— —	—	4 —	Diplocoques.	—	Sérum normal.
	19 —	»	3 —	—	Bouillon (c) (d[1])	Culture (b).
	— —	»	1 —	—	Bouillon (e[2]).	— (c).
	23 —	»	4 —	—	»	— (d).
	18 —	»	2 —	Très pet. dip. et chaîn.	Bouillon (f).	— (a).
XVII. . .	9 mars.	XII	1 jour.	Chaînettes composées de diplocoques.	Bouillon (a).	Sér. du lap. vacc. n° 76.
XVII . .	— —	—	1 —	—	— (b).	—
XVII . .	— —	—	1 —	Diplocoques.	— (c).	Sérum normal.
XVIII. .	11 —	—	3 —	Chaînettes composées de diplocoques.	— (e).	Sér. du lap. vacc. n° 76.
XVIII. .	— —	—	3 —	—	— (f).	—
XVIII. .	— —	—	3 —	Diplocoques.	— (i).	Sérum normal.
	12 —	»	3 —	—	— (d).	Culture (a).
	— —	»	1 —	—	»	— (d).
	— —	»	3 —	—	»	— (c).
	14 —	»	3 —	—	Bouillon (k).	— (e).
	— —	»	1 —	Diploc. et chaîn.	Bouillon.	— (k).
	— —	»	3 —	—	—	— (i).
XIX. . .	14 mars.	XII	6 jours.	Très petits diplocoques et chaînettes.	Bouillon.	Sér. du lap. vacc. n° 76.
XIX. . .	— —	—	6 —	—	—	—
XIX. . .	— —	—	6 —	Formes gonflées de dip. extrêmt petits.	—	Sérum normal.
XX . . .	17 —	»	9 —	—	—	Sér. du lap. vacc. n° 76.
XX. . .	— —	»	9 —	Diploc. et chaîn.	—	—
XX. . .	— —	»	9 —	»	—	Sérum normal.
XXI. . .	15 —	»	3 —	Formes involutives des diploc. et chaîn.	—	Sér. du lap. vacc. n° 76.
XXI. . .	— —	»	3 —	—	—	—
XXI. . .	— —	»	3 —	Formes inv. des dip.	—	Sérum normal.

REMARQUE. — Les cultures dans les expériences 17, 18, 19, 20 et 21, étaient faites dans le sérum du même
Dans les 4 premières expériences les cultures étaient ensemencées avec le pneumocoque provenant d'un

1. La culture (c) était ensemencée le 18 février ; la culture (d) le 19 février.
2. Dans la culture (e) on trouve des diplocoques, chaînettes et coccus très petits et qui se colorent mal.
3. Dans son sang frais, les microbes n'étaient pas trouvés. Le sang après un séjour de 24 heures à l'étuve dans la culture ensemencée avec ce sang. Le 8 mars ce sang mélangé avec la culture qui en provenait était in-

LAVÉE ou NON LAVÉE.	RÉSULTATS de L'EXPÉRIENCE.	RÉSULTATS de L'AUTOPSIE.	REMARQUES.
Non lavée.	Reste vivant.	»	Le lapin avait la diarrhée; le bouillon ensemencé par ces cultures reste clair.
Lavée.	Sain.	»	—
Non lavée.	Mort au bout de 1 j.	Diploc. dans le sang.	Dans le bouillon, la cult. se développe.
Non lavée.	Sain.	»	»
Lavée.	Sain.	»	»
Non lavée.	Mort au bout de 2 j.	»	»
—	Mort au bout de 5 j.	0	Dans le bouillon, la cult. ne se développe pas.
Lavée.	Reste vivant.	»	Le bouillon au bout de 2 jours devient trouble, à l'examen microsc. très petits diplocoques et chainettes.
Non lavée.	Mort au bout de 1 j.	Diploc. dans le sang.	»
»	— 16 j.	0	Le lapin a reçu 3 cc. de culture et a péri à l'état de marasme; son sang a été injecté à une souris qui restait vivante.
»	Sain.	»	Le lapin a reçu 0,75 cc. de culture.
»	Mort au bout de 12 j.	»	Le lapin a reçu 2 cc. de culture et a péri à l'état de marasme [2].
»	— 26 j.	»	Injecté 2,5 cc. de culture. Élévation insignifiante de la t°; diarrhée et ensuite marasme, culture (*f*) contenait des diplocoques, coccus et chainettes très petits, se colorant mal.
Non lavée.	Mort au bout de 4 j.	Les diplocoques se trouvent dans le sang.	La culture (*a*) ne devient trouble que le 3e jour. Le 11 mars cette cult. était réensemencée dans du bouillon (*d*).
Lavée.	— 2 j.		Dans bouill. la cult. se développait très vite.
Non lavée.	— 3 j.		—
—	— 27 j.	»	Dans le sang frais on ne trouve pas de diplocoques.
Lavée.	— 5 j.	Diploc. dans le sang.	»
Non lavée.	— 2 j.	—	»
»	— 3 j.	—	Injecté 1 cc.; la cult. (*d*) était faite la veille.
»	— 1 j.	—	»
»	— 1 j.	—	»
»	— 5 j.	—	Injecté 1 cc. de culture. La culture (*k*) était faite la veille.
»	— 2 j.	—	
»	— 6 j.	—	
Non lavée.	— 3 j.	Diploc. dans le sang.	Dans le bouillon le trouble se forme au bout de 2 jours.
Lavée.	— 2 j.	—	»
Non lavée.	— 23 j.	—	Dans le bouillon, la culture ne se développe pas; le lapin avait une petite élévation de la t° pendant peu de temps; il est mort plus tard à l'état de marasme.
—	Reste vivant.	»	Dans le bouillon la cult. ne se développe pas.
Lavée.	»	»	—
Non lavée.	Sain.	»	—
—	Reste vivant.	»	Élévation insignifiante de la t°; tumeur à l'endroit de l'injection.
Lavée.	Mort au bout de 2 j.	Diploc. dans le sang.	Dans tous les 3 cas dans le bouillon ensemencé, la cult. ne se développe pas.
Non lavée.	— 2 j.	—	

lapin vacciné n° 76.
même culture.

contenait de très petits diplocoques. Les mêmes diplocoques, quelquefois disposés en chainettes sont trouvés
jecté à une souris qui restait vivante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Foa et Carbone. *Gazzetta medica di Torino, anno LXII*, fasc. 15. *Studi sul processo pneumonico.*

2. Emmerich et Fawitzky. *Münchener medicinische Wochenschrift*, 1891, n° 32.

3. F. et G. Klemperer. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1891, n° 34.

4. A. Bonome. *Fortschritte der Medicin*, 1891, n° 18.

5. E. Mosny. *Archives de médecine expérimentale*, 1892, n° 2.

6. S. Metchnikoff. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891. *Études sur l'immunité* (*4e mémoire*), n° 10.

7. Kruse et Pansini. *Zeitschrift für Hygiene*, 1892. Bd. XI, H. 3, S. 279.

8. Roger. *Revue générale des sciences pures et appliquées*, n° 12, 1891.

9. N. Gamaléia. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, n° 8.

10. Phisalix. *Archives de médecine expérim*, 1891, n° 2.

VIII

LÉSIONS DES POUMONS, DU CŒUR
DU FOIE ET DES REINS
DANS LA PARALYSIE GÉNÉRALE

Par le Dr **M. KLIPPEL**

Chef de laboratoire de la Faculté de médecine (Clinique des maladies mentales)

Lorsqu'on fait l'autopsie d'un malade ayant succombé à la paralysie générale, il est invariable, si la maladie a traversé toutes ses périodes, de rencontrer des lésions extrêmement complexes. — Nous voulons parler des lésions que l'on rencontre dans les autres organes que le système nerveux, dans les viscères thoraciques et abdominaux en particulier. Celles-ci se révèlent toujours multiples et complexes, semblant relever de processus pathologiques fort différents et difficilement explicables par les seules lésions du système nerveux.

C'est que les malades succombant à la paralysie générale, après évolution complète de leur maladie, étaient naturellement prédisposés à des lésions nouvelles et surajoutées.

Ces malades qui sont souvent des diathésiques, des syphilitiques, sont invariablement des cachectiques ; maintes affections microbiennes ont pu naître dans leur organisme à la faveur de la déchéance qui accompagne la paralysie générale ; des eschares ou d'autres plaies ont ouvert des portes d'entrée qui ont été l'origine d'infections secondaires.

Au milieu de cette multiplicité de causes d'adultérations des organes, de maladies conséquentes, superposées et sura-

joutées aux lésions premières, on s'explique bien la difficulté qu'on éprouve à dégager ce qui revient à la maladie première, à la paralysie générale elle-même.

C'est à la solution de cette question que nous consacrons ce mémoire. En étudiant les différents viscères, tels que les poumons, le cœur, le foie, les reins, arriver à faire la part de ce qui revient à la maladie première, classer et définir les autres lésions, voilà notre but en exposant nos recherches sur ce point dans trente-cinq autopsies de paralytiques généraux avérés et reconnus tels, que nous avons pu faire en trois ans à la clinique de M. le professeur Ball, à Sainte-Anne.

Il nous a semblé que la solution de ce problème n'était pas sans importance. Ne doit-elle pas, en effet, avoir pour résultat une connaissance plus complète de la maladie qui nous occupe en étudiant et en dégageant les lésions qu'elle peut produire dans d'autres organes que le système nerveux ?

Cette étude a été fort négligée jusqu'ici, comme il est facile de s'en convaincre par la lecture des principales monographies relatives à la paralysie générale.

Ce peu d'importance attachée à l'étude des organes autres que le système nerveux s'explique par deux raisons fondamentales: la première, c'est que les lésions nerveuses sont de beaucoup les plus importantes dans cette maladie ; la seconde, c'est que les autres lésions ont été regardées comme absolument secondaires, liées seulement à la maladie primitive par l'état de marasme qui la suit.

La conclusion à laquelle nous aboutissons après l'étude qui va suivre est cependant tout autre.

Nous croyons fermement et nous espérons démontrer que telle lésion du foie, du rein, etc., loin d'être une altération purement cachectique, est liée par des liens étroits à la maladie première, que cette lésion a un cachet particulier, qui la distingue et la fait reconnaître comme appartenant à la paralysie générale; enfin, fait décisif, qu'elle peut figurer comme un phénomène du début de la maladie et être expliquée par les lésions mêmes observées dans l'encéphale, la moelle épinière, le grand sympathique. Nous n'en reconnaissons pas moins la possibilité et la fréquence des lésions surajoutées à ces der-

nières, la grande importance du marasme sur leur développement.

Nous l'avons dit: notre but est ici de distinguer ces différentes catégories de lésions, de les exposer, de les dégager et de les classer; puis de rechercher ce que ces lésions peuvent nous apprendre de nouveau sur l'origine et la nature de la maladie.

Cette multiplicité et cette complexité des lésions ressortiront facilement par un exemple. — On a remarqué depuis longtemps que l'autopsie des paralytiques généraux révèle avec une fréquence remarquable des lésions pulmonaires qualifiées généralement de congestion hypostatique ou marastique.

Dans ce terme général se rangent à vrai dire des lésions de natures très différentes et souvent multiples et complexes. On trouve souvent à la fois de la congestion pulmonaire, de la broncho-pneumonie pseudo-lobaire, de la broncho-pneumonie en foyers disséminés, de l'œdème, de l'apoplexie en foyers diffus. Est-on donc en présence de lésions purement marastiques ou de broncho-pneumonies infectieuses secondaires, ou de lésions pulmonaires dérivant de l'action des centres nerveux lésés sur la circulation pulmonaire? — On trouverait dans les lésions du foie et des reins que nous allons signaler la même complexité en présence de sclérose diffuse, de dégénérescences épithéliales de formes variées, de dilatations vasculaires avec hémorrhagies capillaires, lésions des plus fréquentes et bien caractéristiques dans le foie des paralytiques généraux. Dans cet ensemble, que doit-on rapporter à l'état antérieur du malade, au marasme, à l'infection accidentelle, aux désordres du système nerveux?

Pour résoudre cette question très difficile à première vue, nous avons suivi la méthode suivante. Nous avons examiné systématiquement tous les organes en question dans nos trente-cinq autopsies, en notant toutes les lésions rencontrées dans chaque viscère. Ensuite, nous avons dégagé la plus fréquente comme devant appartenir plus spécialement à la maladie première et être plus directement causée par elle, les autres lésions paraissant alors accessoires, fortuites et devant être reléguées au second plan.

Ensuite, considérant à part cette première lésion, dont la fréquence semblait affirmer la valeur, nous avons recherché si ces caractères la rattachaient à la maladie première, comme en dérivant directement, si sa pathogénie était en conformité avec une maladie touchant d'abord et primitivement les centres nerveux.

Nous avons ainsi reconnu, en premier lieu, qu'il existait fréquemment dans les poumons, les reins, dans le foie, une lésion, la vaso-dilatation, s'accompagnant secondairement de foyers d'hémorrhagies capillaires par diapédèse ou par rupture et de dégénérescences épithéliales dans les territoires correspondants. Ces dégénérescences consistaient en atrophies pigmentaires et devaient être naturellement considérées comme le résultat de la compression et de l'infiltration de pigment sanguin se liant à l'ectasie. Dans d'autres points il y avait des territoires ischémiés, qui sur le foie notamment se reconnaissaient à l'œil nu par la présence de taches de décoloration. En second lieu, essayant d'expliquer cette lésion si fréquente et se rencontrant dans plusieurs organes, par les lésions au système nerveux, nous avons reconnu qu'elle s'y rattachait facilement. Le lien pathogénique était ici l'action du système nerveux vaso-dilatateur et vato-constricteur.

D'ailleurs nous aurons à développer plus loin la pathogénie de cette lésion et essayer de justifier cette manière de voir.

A côté de cette lésion particulière relevant directement de la maladie des centres nerveux, s'en rencontraient d'autres moins fréquentes, se mêlant le plus souvent à celles-ci dans un même organe.

Les unes étaient manifestement des infections secondaires, comme une pneumonie fibrineuse à pneumocoques, comme une néphrite ascendante avec foyers miliaires suppuratifs, comme une broncho-pneumonie à streptocoques.

D'autres étaient caractérisées par des altérations d'un tout autre ordre. On rencontrait de la sclérose du foie, de la néphrite interstitielle, de l'athérome valvulaire ou aortique.

D'autres enfin étaient des dégénérescences et particulièrement la dégénérescence graisseuse des viscères, la nécrose de coagulation des parenchymes, etc.

Par cette courte énumération on voit combien les lésions viscérales liées aux lésions nerveuses se trouvent en général compliquées d'autres processus morbides qu'il importe de bien distinguer.

En considérant l'ordre dans lequel se produisent toutes ces lésions chez un même malade, on peut établir qu'un paralytique général arrivé à la dernière période de sa maladie présente quatre groupes de lésions :

A. — Des lésions antérieures à l'éclosion de la paralysie générale. Ce sera par exemple une sclérose du foie sous la dépendance de l'alcoolisme (paralysie générale alcoolique), une artério-sclérose généralisée, de la néphrite interstitielle, etc. (paralysie générale arthritique); des lésions gommeuses des vaisseaux des viscères (paralysie générale syphilitique), des tubercules pulmonaires (paralysie générale d'origine tuberculeuse), etc.

B. — Des lésions liées à l'influence du système nerveux lésé par la paralysie générale, et se manifestant sous la forme d'ectasies capillaires, hémorrhagiques dans le rein, le foie, le poumon.

Elles surviennent au cours de la maladie.

C. — Des lésions liées à l'état de marasme, des dégénérescences viscérales graisseuses, des congestions passives.

Elles ne surviennent qu'à la suite de l'inanisation subaiguë ou chronique.

D. — Des lésions d'infections secondaires dues au pneumocoque, au streptocoque, au staphylocoque, etc.

Elles sont ultimes et entraînent la mort à bref délai.

En examinant successivement le poumon, le cœur, le foie et les reins, nous aurons soin d'y rechercher ces quatre ordres de lésions et d'en établir les caractères et la fréquence.

I

LÉSIONS DES POUMONS

Comme on en jugera par la statistique suivante fondée sur 35 cas avérés et constatés après autopsie par un examen

microscopique, les lésions du poumon sont des plus fréquentes dans la paralysie générale. On pourrait dire qu'elles font presque invariablement partie de l'ensemble des adultérations rencontrées dans cette maladie, même en dehors des autopsies. Le plus souvent elles sont des conséquences des lésions nerveuses qui retentissent sur le système vaso-moteur du poumon, comme nous aurons à le développer plus loin.

Voici à ce sujet la statistique de nos 35 cas :

Poumons sains.	4 cas.
Emphysème isolé.	2 —
Pneumonie franche.	1 —
Broncho-pneumonie en foyers.	3 —
— pseudo-lobaire.	6 —
Congestion œdémateuse.	4 —
Apoplexie en gros foyers	4 —
Congestion simple.	6 —
Tuberculose.	5 —

Nous devons noter en plus que la congestion accompagnait souvent les autres lésions, de sorte qu'elle existait 23 fois sur les 35 cas, dont 6 fois seulement d'une manière isolée.

Comme nous l'avons dit déjà, toutes ces lésions sont susceptibles, suivant l'époque de leur apparition et leur valeur pathogénique, d'être divisées en quatre groupes :

A. — LÉSIONS ANTÉRIEURES AU DÉVELOPPEMENT DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

Ici nous trouvons essentiellement la tuberculose. Nous pensons être autorisé à dire qu'elle a précédé la maladie du système nerveux et qu'elle n'a pas été sans jouer un rôle dans son éclosion. La tuberculose ne figure que dans des cas très restreints d'autopsie de paralytiques généraux, tandis qu'elle est très fréquente dans d'autres formes d'aliénation mentale. La statistique faite par Bergonier la démontre dans les poumons 36 fois sur 100 dans la mélancolie, et 2 fois sur 100 dans la paralysie générale.

Pour nous qui avons fondé notre statistique, non sur la

clinique, mais sur les autopsies, nous l'avons trouvée un peu plus fréquente, soit 5 fois sur 35 cas. Il nous a semblé que dans quatre de ces cas les tubercules des poumons étaient d'ancienne date. Cela prouve que les paralytiques généraux sont peu prédisposés à la tuberculose secondaire. Mais lorsqu'on la rencontre chez eux, elle n'en a que plus de valeur au point de vue étiologique. On s'explique très facilement pourquoi un paralytique général ne devient pas tuberculeux au cours de sa maladie cérébrale, celle-ci dans la majorité des cas ayant une évolution trop rapide et tuant souvent en un ou deux ans.

Dans ces conditions les malades échappent à une complication qui frappe d'une façon si fréquente d'autres malades atteints de myélopathies chroniques de longue durée ou de maladies mentales comme la mélancolie, dont l'évolution est si lente. Revenant à nos observations, nous ferons remarquer que l'un des points les plus importants qu'elles présentent est la latence de la tuberculose des paralytiques généraux, à tel point que, l'attention n'étant pas attirée du côté des poumons, ce n'est que par hasard ou averti par certains signes qu'on formule ce diagnostic.

En second lieu la forme qui nous a paru propre à la paralysie générale est une variété clinique et anatomique à caractères un peu spéciaux, à évolution sourde et latente. Ce n'est point la forme commune de la phtisie. Il s'agissait de tuberculose ayant creusé des cavernes dans le sommet des poumons, mais il s'agissait d'excavations entourées de tissus fibreux, épais et impliquant cette formation lente des lésions dont nous venons de parler. De même les tubercules disséminés çà et là, qu'on rencontre, sont entourés de tissu fibreux et ardoisé, comme les cavernes, et sont en voie de transformation caséeuse.

Nous pensons que ces anciens processus tuberculeux sont susceptibles, après s'être à peu près éteints localement et de par les lésions secondaires des tissus qu'ils laissent et provoquent dans l'organisme, de favoriser l'éclosion de lésions cérébrales non spécifiques, et qui caractérisent la paralysie générale vulgaire.

Il en est de même de la syphilis qui ne favorise la paralysie générale qu'à une époque éloignée des accidents secondaires, à une époque où l'on ne trouve plus de lésions spécifiques en évolution, où la maladie semble s'être éteinte dans ses manifestations actives, caractéristiques, contagieuses. Il y a là une analogie remarquable et qui semble expliquer pourquoi, sur un si grand nombre de tuberculeux, rencontrés dans les hôpitaux, on n'observe jamais la paralysie générale, la mort survenant habituellement en quelques années et trop rapidement. Il faut donc des formes très lentes et permettant une longue survie pour donner accès à la maladie.

De même si la syphilis tuait dans les premières années de son développement, la syphilis n'aurait jamais figuré à l'étiologie de la paralysie générale.

Au point de vue clinique, il est extrêmement remarquable que ces tuberculoses ont une marche sourde et lente.

On ne voit ni toux, ni expectoration, ni fièvre, ni hémoptysie, et les symptômes de la paralysie générale absorbent tout le tableau clinique.

Mais si la lésion pulmonaire évolue sans donner lieu à des signes fonctionnels du côté du poumon, on peut la soupçonner par l'état général et l'aspect des malades. Chez eux les deux cachexies se mêlent pour amener une mort rapide, mais ne se confondant pas. On peut faire le départ de ce qui appartient à la tuberculose si l'attention est attirée de ce côté. La cachexie marquée surtout par l'amaigrissement est extrême; le facies est celui d'un tuberculeux à la période cavitaire. Il peut y avoir un peu de cyanose et des extrémités froides; les doigts sont en massue, les ongles bleuâtres et recourbés; cet ensemble démontre la phtisie.

La pathogénie des lésions cérébrales qui surviennent dans ces conditions peut être expliquée par des lésions de dénutrition et d'origine toxique et assimilées à celles qu'on observe si souvent dans les nerfs périphériques de malades analogues.

Cette analogie est encore corroborée par ce fait que, parmi les lésions de la paralysie générale, celles qui touchent les tubes nerveux intra-corticaux sont fort caractéristiques de

cette maladie et peuvent d'autre part être parfaitement comparées aux lésions analogues des tubes nerveux des nerfs périphériques. En touchant indirectement ces derniers, la tuberculose se révèle comme parfaitement susceptible de frapper des éléments de même ordre et de même structure qu'on rencontre dans l'écorce du cerveau.

Nous venons d'insister sur la valeur des lésions tuberculeuses rencontrées dans la paralysie générale. Nous dirons en terminant que c'est la seule affection pulmonaire que nous ayons à noter comme préexistant à la maladie des centres nerveux[1].

B. — LÉSIONS VASO-PARALYTIQUES

1° *Congestion pulmonaire. Œdème. Pneumorrhagies. Broncho-pneumonie en foyers disséminés.*

Nous réunissons la congestion, l'œdème, l'hémorrhagie et la broncho-pneumonie en foyers multiples dans un même chapitre. C'est que, en effet, souvent ces trois variétés de lésions se trouvent simultanément dans le poumon des paralytiques généraux. Les hémorrhagies qu'on y rencontre ne relèvent pas d'embolies, mais sont liées à la congestion vaso-paralytique qu'on trouve simultanément et la première lésion n'est qu'une conséquence de la seconde. D'un autre côté, dans nos trente-cinq observations nous n'avons vu que quelques cas de congestion pulmonaire sans qu'il existât en même temps des foyers disséminés de splénisation. Il était donc logique de réunir ces lésions, bien qu'elles puissent se produire d'une manière indépendante dans d'autres maladies et quelquefois aussi dans la paralysie générale. D'ailleurs les lésions observées en pareil cas ne présentent pas de particularités bien importantes et tout l'intérêt se concentre précisément sur cette coïncidence de lésions multiples. C'est là ce

1. En parlant de paralysie générale consécutive à la tuberculose pulmonaire, nous n'avons eu en vue que des cas de forme vulgaire de cette maladie et non de tuberculose méningée simulant cette maladie ou des tubercules méningés, surajoutés à ses lésions habituelles (paralysie générale tuberculeuse associée).

qui caractérise les congestions que nous avons observées dans la paralysie générale. La congestion s'y montre presque invariablement comme accompagnant et masquant des foyers de broncho-pneumonie disséminés et les grandes hémorrhagies qu'on peut y rencontrer sont toujours représentées par de petits foyers microscopiques lorsqu'il n'existe pas de grands foyers visibles à l'œil nu.

S'il existe de l'œdème à côté de la congestion, il occupe aussi souvent le lobe moyen ou même le sommet que la base; c'est là un fait assez important et qui éloigne de l'idée d'un processus purement passif.

Le poumon n'a pas alors la teinte de la congestion; il est décoloré et gorgé d'un liquide clair et spumeux qui s'écoule à la coupe et à la pression.

Au microscope on constate que les bronches d'un certain calibre sont entourées de vaisseaux dilatés et gorgés de sang et qu'elles présentent les lésions habituelles d'un léger catarrhe. Tous les vaisseaux d'un certain calibre sont remplis de globules pressés les uns contre les autres. Leur gaine externe est tuméfiée sans présenter d'autres lésions. Les vaisseaux plus petits sont moyennement dilatés, leur gaine externe est remplie de globules.

Dans quelques veinules on peut voir des oblitérations thrombosiques avec de la fibrine stratifiée. Ce fait est important à noter comme se joignant à la stase et au défaut de circulation. Le tissu conjonctif est lui-même le siège d'un gonflement œdémateux. Les alvéoles pulmonaires sont remplis d'un exsudat séreux avec parfois quelques filaments de fibrine. Dans cet exsudat on trouve : 1° bon nombre de globules blancs disséminés et bien colorables; 2° de grandes cellules irrégulières en nombre beaucoup plus restreint. Elles sont invariablement en voie de dégénérescence accusée. Elles sont déformées, contiennent des granulations et des gouttelettes graisseuses en grand nombre et souvent de grosses granulations noires en petit nombre.

Cet œdème évolue en général silencieusement. Il peut être plus ou moins récent. Il atteint un seul poumon et ne se complique pas de l'autre côté d'épanchement pleural, ni d'œdème

périphérique, ni de lésions d'asystolie. C'est d'ailleurs là un caractère qui lui est commun avec les autres formes de congestions vaso-paralytiques qu'on observe dans la paralysie générale.

Nous n'insisterons pas sur les signes macroscopiques de la congestion pulmonaire. Dans les cas où elle se trouvait compliquée d'apoplexie constatable sans le microscope, il s'agissait d'un ou plusieurs grands foyers, siégeant au centre des parties congestionnées, mesurant de 2 à 6 ou 8 centimètres carrés sur les coupes du parenchyme. Ces foyers étaient attestés par leur coloration noirâtre et par le défaut de crépitation à leur niveau. Les fragments plongeaient au fond de l'eau. Le tissu congestionné surnageait, car les foyers de broncho-pneumonie y étaient disséminés et entourés de tissu perméable à l'air.

Au microscope la congestion était attestée par la réplétion des capillaires sanguins, par leur aspect tortueux et variqueux, par leurs sinuosités, par les anses saillantes qu'ils formaient dans l'intérieur des alvéoles.

Les grands foyers d'hémorrhagies avaient rempli de sang les alvéoles, et les parties voisines en étaient infiltrées : le tissu apparaissait comme ne formant qu'un vaste lac sanguin.

Les nodules de broncho-pneumonie se montraient au milieu de la congestion. Les alvéoles étaient remplis de cellules dont les unes étaient relativement petites, à noyaux bien colorés, à protoplasma quelquefois clair, quelquefois rempli de granulations jaunes; les autres étaient très grandes, moins nombreuses, de formes parfaitement rondes et contenaient toujours quelques granulations noires.

Elles avaient en général un noyau, mais on en pouvait voir cinq ou six, par exception. Dans d'autres alvéoles il n'y avait guère que des détritus cellulaires.

Il nous paraît incontestable que ces différentes lésions relèvent de la même cause, qu'elles sont unies les unes aux autres par des liens étroits, qu'elles ne sont que des degrés d'une même lésion, de même qu'elles se trouvent réunies sur un même poumon, qu'elles relèvent toutes d'une vaso-paralysie primitive.

2° *Broncho-pneumonie à forme pseudo-lobaire.*

Cette variété est très fréquente dans la paralysie générale. Elle a souvent été désignée sous le nom général de pneumonie. Elle diffère cependant réellement des lésions de la pneumonie et cela macroscopiquement d'abord, puis en second lieu et d'une manière irrécusable sous le microscope, les alvéoles pulmonaires n'étant nullement remplis de fibrine. Celle-ci est absente et ce sont les cellules épithéliales qui remplissent les canalicules respiratoires. Il existe en plus une congestion intense des vaisseaux alvéolaires. Malgré les apparences il ne s'agit donc pas de pneumonie. Tout un lobe du poumon est augmenté de volume, dur et privé d'air, les fragments coupés dans le bloc plongeant rapidement dans l'eau, ce qui explique la désignation de pneumonie qu'on trouve dans les observations des paralytiques généraux, et ce fait qu'on trouve signalé que ces malades succombent souvent à la suite de pneumonies dans la période ultime de la maladie. La statistique qui précède montre bien qu'il n'en est pas ainsi. La pneumonie vraie apparaît au contraire très rarement chez ces malades. Il ne s'agit à l'autopsie que d'une apparence de pneumonie. Comme la pneumonie, la broncho-pneumonie pseudo-lobaire ou splénisation frappe tout un lobe ou se localise à une portion du parenchyme. Le microscope ne dévoile que de l'hyperémie et des lésions catarrhales dans les points correspondant à l'hépatisation.

Cette variété de lésions pulmonaires doit être divisée en deux groupes : la broncho-pneumonie pseudo-lobaire ou splénisation et la broncho-pneumonie pseudo-lobaire compliquée d'hémorrhagie.

a. — *Broncho-pneumonie pseudo-lobaire.* — On trouve un lobe hépatisé, — c'est généralement celui qui correspond à la base du poumon ; — quelquefois la lésion est double, mais c'est une exception. Le tissu se présente de coloration rouge foncée. On ne voit pas de lobules emphysémateux mêlés à l'hépatisation qui est totale, en bloc. Le tissu est rouge ou lie de vin, toute crépitation a disparu dans ces parties ; les limites de la lésion ne sont pas bien tranchées. Il y a eu de la conges-

tion autour de la partie malade. On ne remarque rien de particulier du côté [de la plèvre, contrairement à ce que l'on observe dans la pneumonie lorsque celle-ci s'étend jusqu'à la surface du poumon. On ne voit ici ni fausses membranes fibrineuses ni épanchement pleural.

A la coupe il ne s'écoule que peu ou pas de liquide. — Souvent le tissu est flasque au lieu d'être friable comme dans la pneumonie. — Comme dans celle-ci les fragments détachés plongent au fond de l'eau.

A l'examen histologique on trouve les artères et les veines pulmonaires d'un certain calibre gorgées de sang et dilatées. Dans la tunique externe des artères de gros calibre nous avons toujours rencontré des amas isolés ou confluents de grosses granulations noir foncé. — Cette lésion était sans doute ancienne, mais se localisait à la gaine externe des gros vaisseaux. On ne la retrouvait pas dans le tissu péri-alvéolaire ni péri-bronchique. Un processus de congestion chronique pourrait peut-être expliquer cette lésion, bien qu'il s'agisse de granulations non ocreuses, mais complètement noires.

Les capillaires péri-alvéolaires et bronchiques sont également congestionnés, variqueux et tortueux, quelquefois comprimant les alvéoles et faisant saillie dans leur intérieur. On voit des thromboses fribrineuses dans les veinules.

Les alvéoles sont remplis d'un exsudat constitué :

1° Par des cellules épithéliales très grandes, et remplissant presque entièrement l'espace alvéolaire. Les noyaux de ces cellules sont encore très bien colorables en général. La dégénérescence s'accuse par l'irrégularité du protoplasma, et par les nombreuses granulations qu'il renferme. Il s'agit de gouttelettes ou de gouttes graisseuses, de granulations noires et quelquefois d'amas ocreux ou rouge foncé. Dans ce dernier cas on a affaire à une lésion très analogue à celle qu'on trouve dans la congestion passive des cardiaques et qui est considérée comme pathognomonique de cette variété de stase.

2° A côté des cellules desquamées et tombées en grande quantité dans l'alvéole on trouve invariablement passablement de globules blancs et quelques globules rouges, du liquide œdémateux. Quant à la fibrine, elle n'existe jamais

que sous forme de quelques filaments déliés et non d'un réseau très riche, comme dans la pneumonie. De plus, cette fibrine ne se rencontre que dans quelques lobules et la majorité sont remplis de cellules épithéliales sans traces de fibrine.

b. — *Broncho-pneumonie pseudo-lobaire hémorrhagique.* — Cette dernière forme est très caractéristique par ses lésions et se lie à la paralysie générale en reflétant un des caractères des lésions viscérales de cette affection le plus souvent observé. C'est pourquoi nous la classons comme une forme à part. Les lésions du groupe précédent sont communes à bien d'autres maladies que la paralysie générale. La forme hémorrhagique, sans lui être exclusivement propre, la caractérise néanmoins. Nous aurons à la rapprocher de lésions très analogues dans le foie et les reins. Si, comme les formes précédentes, elle relève des troubles vaso-moteurs liés à la lésion des centres nerveux, elle en est la forme complète et la plus remarquable.

On peut la rapprocher de ce qu'on observe dans le poumon à la suite des apoplexies cérébrales, où des hémorrhagies probablement analogues, mais sous forme de grands foyers, ont été décrites.

Les lésions macroscopiques ne diffèrent pas de la variété précédente, sauf sur un point assez délicat. Au milieu du lobe hépatisé, après avoir versé de l'eau sur la coupe, on peut voir des points hémorrhagiques gros comme des lentilles à peu près. La coloration en est rouge intense ou rouge sombre et se détache sur un fond de même couleur, mais de nuance plus claire. Les contours de l'hémorrhagie sont mal délimités, ce qui s'explique par sa diffusion.

Au microscope on reconnaît que la lésion de cette variété n'est pas seulement constituée par de petits foyers d'hémorrhagie, visibles à l'œil nu et retrouvés sur les coupes sous forme de lacs sanguins, mais que l'ensemble des lésions est modifié par cette tendance à l'hémorrhagie qui se retrouve partout.

En effet, outre les lacs sanguins formés par l'hémorrhagie, infiltrant tout un territoire et remplissant un groupe d'alvéoles voisins, on rencontre une dilatation énorme de tous les vaisseaux avec diapédèse diffuse dans tout le territoire hépatisé.

Beaucoup de lobules primitifs sont entièrement remplis de sang et peuvent, sur de larges espaces, être beaucoup plus nombreux que ceux qui sont comblés par les cellules du catarrhe desquamatif. — Dans les points où cette dernière lésion est prédominante, on trouve presque toujours un nombre bien plus considérable de globules rouges que dans les autres formes de broncho-pneumonie — On voit donc que la congestion hémorrhagique marquée par des foyers miliaires d'hémorrhagie infiltrant tout une lobule, par des hémorrhagies diapédétiques en d'autres points, par l'extrême degré de la congestion, donne un caractère particulier à cette forme de lésion pulmonaire ; ajoutons enfin que les cellules desquamées y sont souvent remplies de pigment sanguin.

Toutes ces lésions pulmonaires : œdème, congestion compliquée, broncho-pneumonie pseudo-lobaire, évoluent en général d'une manière silencieuse. — Il faut les rechercher pour les trouver dans la majorité des cas. De plus, il est souvent difficile de faire respirer les malades d'une manière convenable pendant l'auscultation et, dans ces cas, elles peuvent encore demeurer inaperçues. — Dans quelques cas, il y a de la fièvre, mais celle-ci appartient plutôt aux pneumonies vraies ou à des infections secondaires. L'œdème congestif nous a paru être une lésion pouvant se manifester rapidement et ne survenir que dans les derniers jours de la vie des malades. Il n'en est pas de même des autres lésions Il semble qu'il s'agisse de processus chroniques évoluant sourdement, s'établissant peu à peu et ne donnant pas lieu à de la dyspnée que ne présentent pas en général les malades. — Les lésions de splénisation avec foyers de dégénérescence avancée des cellules desquamées, la présence même de détritus où l'on ne reconnaît plus la forme des cellules, indiquent assez qu'il ne s'agit pas d'un processus récent.

Des malades mourant brusquement avec des convulsions épileptiformes ou avec apoplexie nous ont présenté ces lésions qui n'étaient pas la cause de la mort. Enfin nous ajouterons qu'on peut les rencontrer à n'importe quelle période de la maladie.

En un mot, il s'agit le plus souvent de lésions évoluant

sourdement depuis longtemps le jour où elles se révèlent à la clinique ou à l'amphithéâtre.

C. — INFECTIONS SECONDAIRES DES POUMONS.

Nous ne parlons pas, à l'occasion du poumon, des lésions qui peuvent résulter de l'état de cachexie amené par la maladie première. Les congestions pulmonaires qu'on pourrait considérer comme des lésions de marasme, nous les avons rattachées aux lésions des centres vaso-moteurs. Ces lésions, nous les avons en effet rencontrées chez des malades mourant brusquement au début de leur paralysie générale.

Mais, comme tant d'autres maladies chroniques, l'affection qui nous occupe est susceptible, en affaiblissant l'organisme, de favoriser l'infection par multiplication des germes pathogènes.

Ces maladies surajoutées évoluant généralement sur le mode aigu, se lient à l'affection du système nerveux en ce sens que des altérations cellulaires causées par la dénutrition d'origine nerveuse placent les éléments anatomiques, en état d'infériorité. Dans ces conditions ils ne peuvent plus résister à l'envahissement des causes extérieures. Or, parmi celles-ci, les bactéries pathogènes sont les premières en importance par leur gravité et leur fréquence.

Ces infections secondaires frappent en particulier les poumons et nous leur avons consacré ailleurs une étude générale qui nous permettra d'être bref à ce sujet [1].

On observe quelquefois la pneumonie franche, c'est-à-dire une infection secondaire produite par le pneumocoque. Dans ce cas la lésion anatomique est bien différente, même à l'œil nu, de ce qu'on voit dans les diverses broncho-pneumonies signalées plus haut.

Il s'agit d'une hépatisation complète avec état friable de parenchyme pulmonaire.

Au microscope les alvéoles sont remplis de fibrine. La maladie est franchement aiguë et tue en quelques jours. Il y

1. Des infections microbiennes secondaires au cours des maladies mentales. *Ann. de psychiatrie*, mai 1891, n° 5.

a de la fièvre et un délire intense. La présence de la fièvre doit toujours faire songer à cette lésion pulmonaire tandis que sans cette constatation on aurait pu croire à un accès délirant aigu survenant au cours d'un état chronique. Il y a aussi de l'adynamie, une langue sèche et brunâtre qui révèle la lésion pulmonaire, tandis que les autres signes de la pneumonie sont masqués.

La pneumonie signalée à la statistique s'est terminée par hépatisation grise avec abcès miliaires disséminés. Récemment nous avons observé un second cas très analogue.

Les auteurs ont mentionné la possibilité du développement de la gangrène des poumons, que celle-ci soit liée à des eschares et d'origine embolique ou qu'elle frappe d'emblée le poumon. C'est encore là un exemple bien évident d'infection surajoutée par des microbes putrides.

Dans un cas il était possible de regarder une tuberculose caséeuse du poumon évoluant rapidement comme une détermination secondaire du même ordre. Mais dans quatre autres cas la tuberculose était ancienne et fibreuse et était sans doute antérieure à la paralysie générale. Cela nous permet d'assurer que ces malades sont peu prédisposés à être envahis secondairement par le bacille de Koch. La statistique de Bergonier est encore plus démonstrative à ce sujet.

En ce qui concerne les broncho-pneumonies dont la fréquence est extrême, il se pose ici une question très délicate à résoudre. Les microbes rencontrés dans le poumon tels que le pneumocoque qui est le plus fréquent, le streptocoque et d'autres, sont-ils les agents de ces broncho-pneumonies qui alors doivent être rangées parmi les infections secondaires, et prendre place dans ce chapitre ; ou bien sont-elles surtout et avant tout liées aux désordres de la circulation survenant dans les poumons à titre de lésions vaso-paralytiques ? Une opinion mixte paraît devoir être adoptée. Il paraît probable que dans bien des cas, alors même qu'on rencontre dans les poumons des pneumocoques ou des streptocoques, ces agents parasitaires doivent être considérés comme n'ayant pas produit les lésions rencontrées en pareil cas. La dilatation vasculaire, la formation de thrombose paraissant ancienne, l'extrême fréquence

des foyers hémorrhagiques miliaires, l'explication facile à donner de ces lésions par la seule intervention de la maladie première, sont autant d'arguments qui plaident dans ce sens. De même en ce qui touche l'analogie avec les troubles vaso-paralytiques observés dans le foie et dans d'autres organes. Même réflexion à l'occasion de telle congestion pulmonaire avec hémorrhagie survenant aux premières heures chez un malade ayant été brusquement frappé, en pleine santé, d'une attaque d'apoplexie cérébrale et chez lequel le brusque développement de la lésion pulmonaire ne permet guère l'intervention et la multiplication des microbes pathogènes.

Il n'en est pas moins vrai que, dans certains cas, ces broncho-pneumonies évoluent avec fièvre et se marquent par un changement dans l'état général du malade ; il n'en est pas moins vrai que dans quelques cas les broncho-pneumonies se montrent nettement avec l'allure d'une infection secondaire.

Peut-être dans ces cas encore les lésions vaso-paralytiques existaient depuis longtemps et ont favorisé le développement des microbes en créant dans les poumons une première lésion.

Quoi qu'il en soit, il nous a paru que pour ces cas l'action vaso-paralytique avait le rôle premier et prédominant et c'est pourquoi nous avons décrit la plupart de ces broncho-pneumonies comme faisant partie du cortège des accidents d'ordre nerveux qu'entraîne la paralysie générale.

II

LÉSIONS DU CŒUR

Voici la statistique des 35 cas au point de vue de la fréquence des diverses lésions :

Cœur sain	9 fois.
Myocardite dégénérative avec ou sans autres lésions (cœur flasque, feuille morte)	15 —
Atrophie.	5 —
Hypertrophie (plus ou moins marquée).	6 —
Athérome cardio-aortique.	14 —

Le cœur, comme le poumon, est fréquemment le siège de lésions dont la valeur et la forme sont très diverses. Nous n'insisterons pas sur la description histologique des scléroses qu'on peut y rencontrer. Elles n'ont rien ici de particulier. Elles avaient précédé la paralysie générale et n'étaient pas créées par la dystrophie qu'elle fait naître. Elles montraient néanmoins que la maladie de l'encéphale évoluait chez un individu diathésique et à ce titre elles avaient une valeur étiologique réelle.

On sait, en effet, que l'arthritisme qui se révélait ici par ces lésions cardiaques, a été, surtout dans ces derniers temps, incriminé comme une cause prédisposante à la paralysie générale. De plus, des lésions de formes analogues peuvent être produites par la syphilis et les intoxications alcooliques et saturnines. Ces lésions d'artério-sclérose ont d'autant plus de valeur qu'elles sont plus prononcées, mais surtout d'autant plus qu'on les remarque en général chez des paralytiques n'ayant pas dépassé l'âge de 40 ans. Après cet âge, en effet, il est fréquent de trouver dans les autopsies de l'athérome aortique.

Nous avons vu la paralysie générale évoluer avec ses lésions typiques, ses formes cliniques les plus classiques chez des sujets relativement jeunes et qui présentaient de l'artério-sclérose avec dégénérescence du myocarde. Dans un cas même il y avait asystolie.

Dans un autre ordre de lésions on rencontre souvent, presque invariablement, un aspect que reproduisent les lésions de myocardite dégénérative. Le cœur est un peu augmenté de volume, il est décoloré à la surface extérieure, il est mou et flasque ; les ventricules sont dilatés ; sur la coupe la coloration est feuille morte ou complètement jaune et d'apparence graisseuse. Il semble que le myocarde soit le siège d'altérations dégénératives extrêmement prononcées.

Cependant l'examen au microscope ne confirme pas ce que semblait révéler l'examen à l'œil nu. Malgré cet aspect les fibres cardiaques sont à peu près normales et la dégénérescence graisseuse, si elle existe, n'est que peu marquée. La striation est souvent bien conservée.

D'autres fois la fibre a un aspect pulvérulent et l'on y observe de très fines granulations graisseuses. Les corpuscules musculaires sont plus altérés ; on y voit les protoplasmas remplis de grosses granulations et les noyaux plus ou moins atrophiés. En ce qui touche l'apparence à l'œil nu comparée à l'absence de lésions très accusées sous le microscope, on peut énoncer le même fait relativement au foie. Souvent, en effet, celui-ci, dans des maladies diverses, se rencontre avec le caractère de la dégénérescence graisseuse, tandis qu'un examen plus complet permet d'affirmer l'absence des lésions présumées par l'examen à l'œil nu.

L'extrême fréquence du cœur flasque et de coloration feuille morte n'en est pas moins très remarquable dans la paralysie générale et nous insistons sur cette lésion. Elle semble se lier à l'état de marasme et d'inanisation où arrivent les malades à la dernière période.

En conséquence de ce que nous avons dit du poumon et de ce que nous aurons à signaler relativement au foie et au rein, nous avons recherché avec soin s'il n'existait pas dans le myocarde des lésions appartenant en propre à la paralysie générale et produites par les désordres du système vaso-moteur. Dans quelques cas, sur les coupes longitudinales on voit que les faisceaux de fibres sont séparés largement les uns des autres par des traînées jaunâtres qui correspondent à une réplétion des vaisseaux dilatés et remplis de sang. Les fibres musculaires voisines sont écartées et refoulées, mais non sensiblement plus grêles qu'à l'état normal. La striation y est assez bien conservée sur la plupart ; les noyaux ont subi une atrophie, le protoplasma qui les entoure est le siège de grosses granulations colorées fortement en jaune d'or.

Souvent à chaque extrémité du noyau on voit un espace triangulaire rempli de granulations jaune d'or pressées les unes contre les autres. D'autres fois, à chaque extrémité de ce noyau ce sont des amas arrondis de ces mêmes granulations aissant voir à leur voisinage des protoplasmas décolorés.

Quelques fibres sont en voie d'atrophie et de dégénérescence, mais la plupart sont bien conservées, à part la lésion précédente. Nous avons recherché dans de tels myocardes à

voir des hémorrhagies capillaires analogues à celles trouvées dans le poumon et le foie et complétant par leur présence le processus de vaso-paralysie accusé par cette énorme dilatation des capillaires. Jusqu'ici aucune préparation ne nous en a présenté. La dilatation des capillaires myocardiques pouvait être très grande et simuler des lacs sanguins placés entre les fibres musculaires, mais il n'y avait pas d'hémorrhagies de voisinage.

La coloration jaune d'or des protoplasmas est liée à ces dilatations, le pigment sanguin venant teinter les parties voisines et colorer les granulations.

Quant au groupe des infections secondaires, il nous a paru n'être représenté dans le myocarde que d'une facon très douteuse.

III

LÉSIONS DU FOIE

Les documents statistiques qui marquent la fréquence des lésions au foie et leurs variétés sont les suivants :

1° Foie sain		4 cas.
2° Foie vaso-paralytique 17 cas.	avec aspect muscade	4 fois.
	— légère sclérose	5 —
	— dégénérescence graisseuse	2 —
	— atrophie rouge	5 —
	isolé	3 —
3° Dégénérescence graisseuse isolée		6 —
4° Foie muscade pure		5 —
5° Sclérose atrophique (*sans ascite*)		2 —

D'après la statistique précédente, on voit qu'il est rare de rencontrer le foie indemne de toute lésion. Dans le cas où l'on observe une sclérose accusée avec irrégularité de la surface du foie, anneaux scléreux, il s'agit de lésions qu'on ne peut rapporter à la paralysie générale, ni au marasme qu'elle entraîne et moins encore à des infections secondaires. Ces cirrhoses préexistaient aux lésions nerveuses et pouvaient

être considérées comme d'origine alcoolique. En l'absence de renseignements précis sur les habitudes des malades, elles semblaient révéler l'origine alcoolique de la maladie. Il en pourrait être de même des gommes syphilitiques qui pourraient se rencontrer chez des paralytiques et qui auraient une valeur étiologique analogue. Jusqu'ici nous n'en avons pas observé.

Dans un autre ordre d'idées le foie muscade peut être quelquefois rapporté à des troubles de la circulation résultant de l'ectasie et de la faiblesse du ventricule droit. Les fibres cardiaques peuvent en effet être rencontrées en voie de dégénérescence.

L'aspect graisseux du foie est assez souvent un signe macroscopique qui n'est pas confirmé par l'examen au microscope. Dans le cas où la dégénérescenee existait réellement, elle pouvait être rapportée à des causes multiples, mais particulièrement à l'état d'inanisation chronique qu'on observe toujours lorsque la paralysie suit toute son évolution et que les malades ne meurent pas brusquement au cours d'attaques apoplectiques ou épileptiformes.

A part ces lésions, ce qu'on observe le plus souvent, soit d'une manière isolée, soit liée aux altérations précédentes, ce sont des troubles circulatoires que nous considérons comme d'origine vaso-paralytique. Nous avons publié déjà un certain nombre d'observations de ces faits sous le titre de foie vaso-paralytique[1].

Il s'agit alors d'une lésion présentant des degrés divers, depuis l'aspect muscade jusqu'à l'atrophie rouge, rappelant ce qu'on observe dans les maladies valvulaires avec insuffisance.

Le volume du foie qui présente ces dilatations capillaires peut être à peu près normal, soit un peu augmenté, soit diminué de volume. La forme est conservée. A la surface et sur les coupes on observe toujours des plaques de décoloration.

Celles-ci sont de couleur jaune, au nombre de plusieurs, visibles sous la capsule par transparence et tranchant par

1. *Gaz. de méd. et de chir.*, janvier 1892.

leur coloration sur le reste de l'organe qui est rouge ou brunâtre, ou muscade. Sur les coupes on voit que les plaques jaunes, qui représentent des territoires ischémiés et non graisseux, pénètrent dans le parenchyme hépatique. On les voit se terminer par un bord sinueux mais parfaitement net à l'état frais. On serait tenté quelquefois de croire à des infarctus, dont ces taches peuvent prendre l'apparence.

On n'observe pas de dilatation des grosses veines, sur les coupes du parenchyme. D'ailleurs il n'y a pas eu d'ascite pendant la vie. Cette absence d'ectasie des veines de calibre est un caractère négatif important et différentiel d'avec la congestion, qu'on observe dans les variétés de foies cardiaques.

Sur les coupes histologiques on constate : 1° que les capillaires sont extrêmement dilatés dans tous les points où il n'y avait pas de plaques de décoloration; qu'ils sont turgescents et remplis de globules rouges pressés les uns contre les autres; qu'ils compriment et refoulent les cellules hépatiques qui subissent l'atrophie et l'infiltration de pigments sanguins;

2° On voit au voisinage des capillaires dilatés des hémorrhagies en petits foyers, par rupture ou par diapédèse, qui ne sont qu'un degré de plus et qu'une conséquence de l'ectasie qui vient d'être signalée;

3° A ces lésions caractéristiques s'en joignent souvent d'autres qui sont accessoires et contingentes, telles que la sclérose diffuse embryonnaire, la dégénérescence graisseuse dans certains lobules, etc.

Elles accompagnent alors, mais ne caractérisent pas la variété de foie en question.

Considérées au point de vue histologique, de telles lésions (celles du foie vaso-paralytique) ressemblent beaucoup à ce qu'on observe, d'une part, dans le foie cardiaque (atrophie rouge) et, d'autre part, dans certaines maladies infectieuses. Cependant il est possible de tirer des observations des caractères différentiels avec ces deux dernières classes de maladies. Mais c'est surtout la pathogénie des lésions qui permet de séparer nettement le foie vaso-paralytique de la paralysie générale de ce qu'on observe ailleurs.

Dans le foie cardiaque à ce degré on trouve généralement de la dilatation des grosses veines hépatiques et du liquide épanché dans le péritoine, tandis qu'on note l'absence de taches de décoloration. Il y a dilatation généralisée du système veineux du foie et stase se faisant régulièrement par ralentissement du cours du sang et augmentation de la pression dans le système veineux. Au point de vue pathogénique les capillaires sont *forcés* et non *paralysés*. Dans les maladies infectieuses on rencontre souvent, on le sait, des plaques de décoloration et même les hémorrhagies avec dilatations capillaires y sont possibles, mais on ne rencontre pas cette atrophie prononcée des cellules et trabécules hépatiques, cette atrophie de la cellule remplie de granulations brunes ou ocreuses, lésions indiquant un processus chronique. La pathogénie peut être analogue dans ce cas et relever également de paralysies vaso-motrices, mais dues à un agent infectieux.

D'autre part, à côté des différences que nous venons de signaler on s'explique bien les analogies d'aspect et de lésions que présentent le foie en atrophie rouge des cardiaques et certains foies infectieux avec le foie vaso-paralytique de la paralysie générale, une même altération vasculaire, la dilatation se rencontrant dans les trois cas.

IV

LÉSIONS DES REINS

D'après notre statistique, les différentes lésions des reins se répartissent ainsi :

Reins normaux.	12	fois.
Reins vaso-paralytiques avec ou sans lésions associées.	12	—
Sclérose.	4	—
Dégénérescence graisseuse.	5	—
Syphilis rénale (?).	1	—
Abcès miliaires.	1	—

Les lésions des reins chez les aliénés ont déjà plusieurs fois été mentionnées. Dans la paralysie générale nous les avons constatées et décrites dans un mémoire lu à la Société anatomique[1]. A cette époque nous avions été frappé de certaines scléroses observées chez quelques-uns de nos malades et de lésions dégénératives des épithéliums, telles que la nécrose de coagulation et la dégénérescence graisseuse. A cette occasion, nous nous étions demandé si certaines albuminuries observées dans la paralysie générale et rapportées aux lésions nerveuses n'avaient pas une autre signification.

De son côté, Séguin avait décrit des altérations rénales dans cette maladie et, constatant souvent leur présence à l'état plus ou moins grave, cet auteur avait émis l'idée que les attaques si souvent présentées par ce genre de malades, pussent relever des lésions rénales et être la conséquence de l'urémie[2].

D'autre part, le docteur Guilo Vassale a signalé dans beaucoup de maladies mentales des lésions des reins. Il a observé dans la paralysie générale des néphrites parenchymateuses non imputables à une cystite ou au décubitus chez des malades brusquement emportés par une attaque apoplectiforme au premier stade de la paralysie[3].

Nous avons constaté une fois dans le rein des lésions qui sont indiscutablement dues à une infection secondaire purulente analogue à celle qu'on trouve communément à la suite de la cystite (néphrite ascendante).

Dans d'autres cas une origine microbienne peut encore être admise, mais est plus discutable.

La dégénérescence graisseuse des épithéliums, des nécroses de coagulation peuvent relever de tels processus. De même pour la sclérose diffuse qui les accompagne.

Mais il est impossible de ne pas faire intervenir la cachexie et l'inanisation chronique dans les cas de dégénérescences épithéliales si souvent observées chez les paralytiques.

Quant aux lésions qui relèvent des perturbations du

1. Décembre 1889.
2. *Congrès neurologique de Washington*, sept. 1888.
3. *Congrès de la Soc. fréniatrique de Novare*, 13 sept. 1889.

système vaso-moteur et se révélant comme la conséquence des lésions nerveuses de la paralysie générale, on les rencontre souvent dans les reins à des degrés variables. — Dans un cas il existait des hémorrhagies diffuses des reins très étendues et s'accompagnant d'une dilatation considérable à peu près généralisée des vaisseaux capillaires. Dans ce cas la coloration de la substance corticale était pâle et blanchâtre après séjour dans l'alcool. Mais en regardant les coupes non colorées et par transparence, on y reconnaissait une coloration glauque, vert de mer, diffuse, ou par taches. Cet aspect était dû aux globules rouges du sang qui infiltraient de vastes territoires du parenchyme, ainsi qu'à la réplétion des vaisseaux par les mêmes globules. Cette coloration verte était celle qu'on voit prendre sur les coupes histologiques aux amas de globules rouges dans les vaisseaux ou épanchés au dehors. Au microscope on constatait que l'hémorrhagie s'était faite au niveau de la limite de la substance corticale et médullaire et qu'elle envahissait également ces deux substances. Les capsules de Bowmann étaient remplies de globules ainsi que les tubes contournés, les tubes droits et le tissu conjonctif. De larges espaces étaient ainsi remplis par l'exsudat hémorrhagique. Les vaisseaux distendus par le sang se distinguaient à peine au milieu de ces foyers. Notons encore que dans ce cas la lésion hémorrhagique s'était faite dans un rein dont les épithéliums étaient en dégénérescence graisseuse.

Une telle lésion représente le degré ultime de cette modalité pathologique et habituellement la vaso-paralysie n'arrive pas jusqu'à ce point.

Ce qu'on observe dans nombre de cas, c'est une dilatation vasculaire visible à l'œil nu, surtout au niveau de la limite de la substance médullaire, au niveau des vasa recta dont les pinceaux sont bien visibles alors.

Au microscope on constate cette même dilatation occupant ces vaisseaux et les capillaires et comprimant les tubuli. Les tubes contournés ou droits qui avoisinent les dilatations vasculaires prennent une teinte jaunâtre ou verdâtre par diffusion du pigment sanguin, et cela sans qu'il y ait hémorrhagie. Dans la région médullaire on voit des séries longitu-

dinales de trois ou quatre tubes juxtaposés qui présentent cette teinte et parallèlement à eux la coupe longitudinale d'un vaisseau ectasié. Quelquefois il y a de petits foyers de globules ou hémorrhagies miliaires au voisinage de ces vaisseaux.

Les infections rénales secondaires se rencontrent sous deux formes principales. Quelquefois, mais rarement, il s'agit de néphrites ou de pyélo-néphrites suppuratives; d'autres fois, de néphrites infectieuses sans suppuration. La première variété reproduit l'ensemble des lésions ascendantes, qu'on observe chez les malades qui ont eu de la cystite ou qui ont eu de la rétention d'urine ayant nécessité l'emploi de la sonde.

On constatait dans un cas des petits foyers suppuratifs disséminés le long des tubes de la substance médullaire.

La seconde variété offre les types habituels des néphrites subaiguës. Ces lésions ont été décrites avec détails par MM. Séguin et Vassale, et nous les avons constatées de notre côté.

CONCLUSIONS ET PATHOGÉNIE

Ainsi qu'on l'a vu au début de ce travail, si complexes que soient les lésions rencontrées aux autopsies, on peut par l'analyse démêler dans leur ensemble des processus d'origine fort différente. La division que comporte, à ce sujet, l'étude de chaque viscère permet d'y reconnaître quatre groupes de lésions de nature diverse :

1° Les lésions qui sont antérieures au développement de la paralysie générale. Elles ont néanmoins une valeur étiologique très importante. La tuberculose pulmonaire, l'artério-sclérose cardio-aortique, des gommes syphilitiques, la cirrhose atrophique du foie permettent de voir dans la tuberculose, dans l'arthritisme, dans la syphilis, dans l'alcoolisme, l'étiologie bien probable, sinon certaine, des lésions des centres nerveux qui, elles, se caractérisent par des altérations toujours de même aspect, n'ayant aucun caractère spécifique et par conséquent ne fournissant aucune notion étiologique. De plus, ces constatations laissent penser que certaines de ces maladies

peuvent produire la paralysie générale sans s'être primitivement fixées sur d'autres organes en y laissant des marques définitives.

2° D'autres lésions relèvent de l'inanisation chronique.

3° D'autres sont constituées par des infections secondaires.

4° D'autres, enfin, relèvent directement des perturbations du système nerveux. Ce sont les plus importantes. Il importe d'y insister.

Quel que soit le viscère (poumon, foie, rein, cœur) où on les considère, elles peuvent porter le nom de *lésions vaso-paralytiques*. Dans chacun de ces organes on les retrouve avec les mêmes caractères. Il s'agit toujours des territoires vasculaires confluents ou disséminés dont les capillaires présentent un haut degré de dilatation et de congestion. Puis cet état entraîne généralement une double conséquence : 1° Des hémorrhagies capillaires. Elles se retrouvent dans le poumon, dans le foie et dans les reins sous forme de petits foyers, visibles quelquefois à l'œil nu dans le premier de ces viscères; 2° Des dégénérescences atrophiques des épithéliums voisins par compression et par infiltration de pigments sanguins. L'exsudation et le catarrhe desquamatifs du poumon en sont la conséquence, et reproduisent ainsi une forme de broncho-pneumonie hémorrhagique ou non qui appartient à la paralysie générale et se distingue des broncho-pneumonies infectieuses qu'on peut y rencontrer également à titre d'infection secondaire.

La pathogénie des lésions vaso-paralytiques doit seule nous occuper.

Il faut remarquer d'abord que ces troubles vaso-moteurs observés dans les viscères sont analogues à d'autres troubles de même ordre déjà décrits et connus dans la paralysie générale. Ceux-ci montrent par analogie que ceux-là constituent des lésions en rapport avec les manifestations habituelles de la maladie. Ils sont, par le fait, de nature à faire considérer ceux des viscères comme spécialement liés aux lésions du système nerveux dont ils sont reconnus justiciables.

On connaît depuis longtemps la fréquence des congestions brusques et plus ou moins fugaces de la face chez les para-

lytiques généraux, la raie méningitique qu'on observe souvent chez eux. Les troubles pupillaires eux-mêmes seraient dus à la congestion de l'iris. Un certain degré d'exophthalmie n'est pas rare au cours de la maladie et a la même signification. Du côté des membres on a parfois noté des troubles vaso-moteurs ressemblant aux premières phases de l'asphyxie locale. Les attaques apoplectiques et épileptiformes si fréquentes sont liées à des troubles des vaso-moteurs de l'encéphale.

Les diarrhées profuses impliquent souvent un processus vaso-paralytique.

Mais c'est surtout l'othématome qui nous offre un exemple bien net du même ordre. Tandis que la tumeur sanguine du pavillon de l'oreille est rare à la suite des traumatismes chez des individus sains, elle se produit sans cause ou sous une cause légère chez les paralytiques généraux où on la trouve assez souvent[1]. Des expériences sur les animaux démontrent nettement sa nature : Cl. Bernard a montré la congestion énorme de l'oreille par l'excitation et la piqûre du ganglion cervical; et Brown-Séquard a produit une hémorrhagie sous-cutanée de l'oreille en sectionnant le corps restiforme.

On pourrait multiplier les exemples de troubles vaso-moteurs dans cette maladie (l'hydrostomie signalée par Hutchinson[2] au début de l'affection serait un phénomène du même ordre); mais les précédents suffisent sans doute à établir que les vaso-paralysies viscérales que nous avons rencontrées avec une certaine fréquence sont manifestement la conséquence de l'affection nerveuse, qu'ils doivent être distingués par conséquent des lésions des trois autres groupes qui ne font que les compliquer ou les accompagner en se mêlant à eux, d'où cet aspect complexe sur lequel nous avons déjà insisté.

L'anatomie pathologique elle-même vient montrer, de son côté, que les centres vaso-moteurs correspondants sont lésés,

Pour ce qui touche les centres des membres, Eulenbourg et Landois, Hitzig ont démontré que dans l'excitation corti-

1. Sur 24 cas Hun a trouvé 8 paralytiques généraux.
2. *Soc. de névrologie,* 1889.

cale il y avait refroidissement dans le membre correspondant (côté opposé à l'excitation) par suite de la contraction des vaisseaux et que, contrairement, dans l'ablation de l'écorce, il y avait élévation de la température, appréciable même sans le thermomètre : en un mot, que les circonvolutions influencent les vaso-moteurs des membres.

Les autres centres vaso-moteurs sont lésés dans la paralysie générale; le bulbe, le centre général de Owsjannikow, le mésocéphale, les corps restiformes, la moelle, les ganglions, le grand sympathique, font partie des organes altérés qu'on y rencontre et peuvent expliquer les troubles viscéraux dont il est question.

Nous ajouterons en terminant que les lésions vaso-motrices et hémorrhagiques du poumon et du foie ont déjà été signalées comme se produisant rapidement au cours de l'apoplexie cérébrale (Ollivier) ou à la suite de traumatisme du crâne chez les animaux (Brown-Séquard).

Ces troubles si analogues à ceux de la paralysie générale et se produisant avec une rapidité qui semble exclure tout processus infectieux, nous paraissent être un argument nouveau en faveur de l'opinion que nous avons émise à l'occasion de cette dernière maladie.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Archives des sciences biologiques publiées par l'Institut impérial de médecine expérimentale à Saint-Pétersbourg, tome I, n° 1 et 2.

Cette publication doit être considérée comme un événement important pour la science expérimentale russe.

Par leur existence seule, les *Archives de sciences biologiques* publiées en russe et en français comblent heureusement une lacune dans la presse scientifique russe où manquait jusqu'ici un organe spécialement consacré à la biologie expérimentale. Ouvertes à tous les savants russes, les *Archives* pourront rendre de grands et réels services.

Mais la publication de ces *Archives* n'est devenue possible que par la création de l'*Institut impérial de médecine expérimentale* dont l'origine et la constitution méritent un exposé plus détaillé.

Cet Institut, dont la description se trouve en tête des *Archives* que nous analysons, a été fondé à ses frais par le prince Al. Petr. d'Oldenbourg sur le modèle de l'Institut Pasteur de Paris et de l'Institut de Koch à Berlin. Il est encore plus richement aménagé que ceux-ci, et destiné à remplir un programme beaucoup plus vaste. Il contient, à l'heure qu'il est, les services suivants :

1. Section de la rage, d'après la méthode Pasteur.
2. Section d'épizootologie.
3. Section de physiologie. — Chef de section, M. Pawlow.
4. Section de chimie biologique. — Chef de section, M. Nencki.
5. Section de microbie générale. — Chef de section, M. Winogradsky.
6. Section d'anatomie pathologique. — Chef de section, M. Ouskow.
7. Section de microbiologie pathogène.
8. Syphilidologie. — Chef de section, M. Sperck.

Tous ces services sont très actifs, et le premier volume des *Archives* contient, en majeure partie, les travaux déjà faits à l'Institut de médecine expérimentale.

M. M. Nencki publie en tête un travail intitulé : *Recherches chimiques sur les microbes produisant l'inflammation des glandes mammaires des vaches et des chèvres laitières*. M. Nencki, avec ses collaborateurs, a étudié les produits chimiques formés dans les liquides de cultures par trois espèces de microbes produisant les états inflammatoires de la glande mammaire. Il a trouvé que ces microbes sont des saprophytes qui n'agissent ni sur l'albumine ni sur les corps gras, mais qui décom-

posent la glycérine et les hydrates de carbone en produisant un fort dégagement de gaz.

L'auteur a étudié ensuite les effets de l'injection, dans les trayons des mamelles saines chez les chèvres, de cultures de différents streptocoques. Il a provoqué par ces injections un catarrhe qui passe rapidement à l'état chronique. Le lait sécrété par la glande ainsi atteinte ne se distingue du lait normal que par sa coagulation à la suite de l'ébullition. Les coccus injectés dans la glande y restent vivants pendant des mois entiers, tout en conservant leur virulence.

M. Nencki conclut de ces recherches que l'inflammation de la mamelle n'est pas produite par des microbes spécifiques, mais par des ferments. Les inflammations que provoquent ceux-ci sont d'autant plus graves qu'ils possèdent, au plus haut degré, la propriété fermentative.

MM. Nencki et Boutmy. *Influence du groupe carboxyle sur les effets toxiques des combinaisons aromatiques* (p. 61). — Les auteurs démontrent par beaucoup d'exemples que l'introduction du groupe carboxyle COHO dans une substance aromatique diminue plus ou moins considérablement sa toxicité. Dans le présent travail MM. Nencki et Boutmy ajoutent, aux faits déjà connus à ce sujet, les exemples nouveaux de l'acide ortho-oxycarbonilcarbonique, acide malonanilique et acide paraphénacétincarbonique.

M. Winogradsky publie des *Contributions à la morphologie des organismes de la nitrification* (p. 87). — Il décrit avec beaucoup de détails les deux stades d'évolution des bactéries qu'il a découvertes : le stade des zooglées immobiles et le stade des monades munies des flagella. En examinant les différents échantillons de terres qui lui furent envoyés de toutes les parties du monde, M. Winogradsky a pu établir l'existence de plusieurs variétés du microbe nitrifiant. Il propose de faire un genre *Nitrisomonas* pour les ferments nitreux du vieux monde, avec les espèces Nitrosomonas europæa et Nitrosomonas javanensis. Les microbes nitreux du nouveau monde feraient le genre *Nitrosococcus*. Le ferment nitrique porterait le nom de *Nitrobacter*.

Le mémoire important de M. Winogradsky est accompagné de quatre belles planches photographiques.

Des propriétés de la tuberculine provenant de bacilles tuberculeux cultivés sur la pomme de terre, par **M. Helman** (p. 131). — C'est un travail posthume de M. Helman, — un des plus fidèles collaborateurs du prince d'Oldenbourg dès la première heure. Ce savant connu universellement par sa belle découverte de la malléine est mort prématurément à l'âge de 46 ans, comme nous l'apprend la notice nécrologique publiée à la fin du volume des *Archives*.

Son travail sur la tuberculine présente un intérêt très considérable ; il est sans conteste un des meilleurs qui ont été publiés sur ce sujet.

D'abord, M. Helman démontre, contrairement à l'opinion émise par Hueppe et Scholl et beaucoup d'autres, que la substance active de

la tuberculine provient des bacilles eux-mêmes et non pas exclusivement de leur bouillon de culture.

Deuxièmement, il montre que le principe actif de la tuberculine n'est pas une substance albuminoïde : l'extrait glycériné des bacilles cultivés sur pomme de terre ne contient pas de substances albuminoïdes tout en étant très actif pour les animaux tuberculeux.

M. Helman a constaté encore que l'alcool absolu et même le sel marin avec l'alcool ne précipitent que très incomplètement le principe actif de la tuberculine. Il croit que ce principe actif, se rapprochant de celui de la malléine, serait plutôt de la nature des alcaloïdes.

Statistique des personnes mordues par des animaux enragés et traitées d'après la méthode de M. Pasteur à Saint-Pétersbourg (1886-1891), par **M. Kraïouchkine** (p. 153). — Cette statistique porte sur 839 personnes avec 22 cas de mort. Le taux de la mortalité est de 2,62 p. 100.

Recherches sur la transformation des milieux nutritifs par les bacilles de la diphtérie et sur la composition chimique de ces microbes, par **MM. Drieszgowski** et **Rekowski** (p. 167). — Les auteurs ont trouvé que les bacilles diphtéritiques décomposent énergiquement la peptone Chapoteaut. L'analyse chimique des bacilles leur a montré que ces bacilles contiennent beaucoup de substances non azotées et se rapprochent le plus par leur composition des bactéries « Erythema nodosum ».

Contribution à la biologie du bacille typhique, par **M. Blachstein** (p. 199). — En poursuivant l'idée de M. Malvoz émise pour la première fois dans ces *Archives* sur la différenciation du bacille typhique et du bacillus coli communis au moyen de leur pouvoir fermentatif différent, M. Blachstein a fait des recherches très intéressantes sur les acides lactiques formés par ces deux bactéries. Il a trouvé que le bacille typhique donne naissance à l'acide paralactique *lévogyre*, tandis que le bacterium coli commune produit l'acide paralactique *dextrogyre*. Cette particularité contribue à la différenciation de deux bacilles.

La tuberculine, sa préparation, ses effets sur l'organisme des animaux atteints de la tuberculose, par **M. Bujwid** (p. 213). — Ce mémoire a surtout un intérêt historique, car, comme on sait, M. Bujwid a été l'un des premiers à soupçonner le mode de préparation de la « lymphe » de Koch et même à réussir à préparer un corps analogue.

Revue critique des procédés employés pour le dosage de l'acide chlorhydrique du suc gastrique, par **MM. Mizersky** et **J. Nencki** (p. 235). — Les auteurs comparent les résultats donnés par le procédé barytique de Sjökwist, par le procédé alcalimétrique de Sehman et le procédé chlorométrique de Prout-Winter. Ils pensent que ce dernier mérite seul d'être universellement adopté pour la pratique médicale.

— Cet aperçu rapide des travaux publiés dans le premier volume des *Archives de sciences biologiques* suffit pour montrer l'importance et la variété des problèmes scientifiques qui y sont soulevés.

On voit que le prince d'Oldenbourg a su créer, par sa propre initia-

tive, un centre important de travail scientifique, un institut de médecine expérimentale bien outillé et bien doté, dirigé par des savants dont la réputation n'est plus à faire. Nous souhaitons le meilleur succès à l'organe de publicité de cet Institut, aux *Archives de sciences biologiques*.

N. Gamaleïa.

Recherches bactériologiques sur l'infection urinaire, 1 vol. in-8° de 108 pages, par le docteur **Ali Krogius**. Helsingfors, 1892.

Sous le nom d'infection urinaire, M. Krogius comprend, à l'exemple de l'École de Necker, les accidents locaux ou généraux, de nature microbienne, que présentent les malades urinaires. Sur 22 cas d'infection urinaire, l'auteur a pratiqué l'examen bactériologique aussi soigneusement que possible. Dans ces urines pathologiques, presque toujours *acides* au moment de l'émission, il a constaté la présence constante de nombreux micro-organismes, bâtonnets et microcoques. Ces micro-organismes peuvent être rapportés à cinq espèces différentes.

1° Un bacille non liquéfiant trouvé quatorze fois (sur 22 cas) à l'état de pureté, une fois associé au bacille de la tuberculose, une fois au *proteus vulgaris*. Ce bacille non liquéfiant n'est autre que le *bacterium coli commune*, dont MM. Krogius, Achard et Renault ont déjà démontré l'identité avec la *bactérie pyogène* de Clado, Albarran et Hallé.

2° Un bacille liquéfiant. Ce bacille, déjà décrit dans ces *Archives* (1890) par l'auteur, sous le nom d'*Urobacillus liquefaciens septicus* est identifié par lui, après des recherches ultérieures, avec le *Proteus vulgaris* de Hauser. Ce n'est donc pas une espèce nouvelle.

3° Le *staphylococcus pyogenes aureus*, trouvé deux fois à l'état de pureté dans l'urine.

4° Le *gonocoque* de Neisser.

5° Un microcoque liquéfiant (*staphylococcus ureæ liquefaciens*) de Lündstrom.

Sur ces cinq espèces de micro-organismes, il est intéressant de remarquer que les deux premières, trouvées ainsi que les autres dans les voies génito-urinaires, (le coli bacille et le proteus vulgaris), sont des hôtes habituels de l'intestin. Ils sont tous les deux pyogènes et doués de propriétés extrêmement toxiques.

Précédée d'un historique très bien fait où les travaux de M. Guyon et de ses élèves tiennent une large place, cette excellente étude, écrite en langue française, intéressera, à titre égal, et les chirurgiens et les bactériologistes.

R. Wurtz.

Contribution à l'étude de l'alcoolisme (*Étude physiologique de l'eau d'arquebuse ou vulnéraire*), par MM. **Cadéac** et **Meunier**. Paris, Asselin et Houzeau, 1892.

MM. Cadéac et Meunier ont consacré un volume de grandes dimensions à l'étude approfondie d'une liqueur complexe, ne renfermant, dans sa composition, pas moins de 18 essences, toutes plus toxiques que l'alcool et classées d'après leurs affinités physiologiques en trois groupes :

1° *Essences épileptisantes :* sauge, hysope, absinthe, romarin et fenouil;

2° *Essences excito-stupéfiantes :* calamente, menthe, sarriette, angélique, basilic, marjolaine et origan;

3° *Essences stupéfiantes et soporifiques :* rue, lavande, thym, serpolet, mélisse.

Dans la liqueur dite *vulnéraire* le poids total de ces diverses essences est, pour 100 litres d'alcool à 60°, de 397 grammes, on voit que ce n'est pas une quantité négligeable. Un litre de la liqueur d'arquebuse renferme 1^{gr},55 d'essences épileptisantes. D'après MM. Cadéac et Meunier, cette quantité peut convulser, si elle est injectée dans les veines, 66 kilogrammes de poids vif de chien. A la vérité l'injection intra-veineuse agit à dose dix fois plus faible que l'injection par la bouche. Mais l'homme serait dix fois plus sensible que le chien, ce qui revient à dire qu'un homme qui absorberait tout d'un coup par la bouche toute la quantité d'essences convulsivantes renfermées dans un litre de vulnéraire risquerait fort de prendre une attaque d'épilepsie.

Outre les essences épileptisantes il entre dans le vulnéraire des essences produisant des convulsions *cloniques* ou tout au moins des tremblements; son poids total est de 3^{gr},13 par litre (sur un total de 3^{gr},97 par litre on voit que ces essences représentent les trois quarts du poids total). Un litre de liqueur possède une puissance capable de faire trembler leur poids vif de 84 kilogrammes d'animal. Même sans tenir compte des essences capables de produire des contractures, on voit quelle puissance au point de vue de la production des troubles de la mobilité recèle un litre de liqueur d'arquebuse.

Il nous faudrait de nombreuses pages pour analyser d'une manière un peu complète la monographie de MM. Cadéac et Meunier; ce qui précède suffit pour montrer son extrême intérêt au point de vue pharmacologique et toxique. L.

Éléments de pharmacologie générale, par le Dr **de Buck**, avec préface par le professeur **Lépine**. Gand, A. Siffer. Paris, J.-B. Baillière, 1892.

La pharmacologie est la science des agents thérapeutiques médicamenteux. Elle repose sur la physiologie. C'est ce qu'a parfaitement com-

pris M. le Dr de Buck : en effet, sous le nom d'*Éléments de pharmacologie*, il résume (c'est d'ailleurs le texte du sous-titre) les connaissances physiologiques nécessaires pour aborder fructueusement l'étude de la thérapeutique.

Mais la pharmacologie est la science des poisons autant que des remèdes. A ce point de vue, elle ne saurait être indifférente aux médecins, aujourd'hui surtout qu'on fait une part si large à la toxicologie dans la production des maladies. Certaines intoxications par des substances médicamenteuses réalisent le type d'une maladie simple. C'est là, je crois, ce qui recommande la pharmacologie aux méditations des médecins.

L.

Leçons sur les maladies de la moelle, par le Dr **Pierre Marie**.

M. Marie a réuni en un volume les leçons qu'il a professées à la Faculté de médecine dans le semestre d'été 1891. Les premières sont relatives aux dégénérations de la moelle, au tabes dorsal spasmodique, à la sclérose en plaques; seize leçons sont consacrées au tabes, et pour erminer l'auteur étudie la maladie de Friedreich, les scléroses combinées, la paralysie infantile et la sclérose latérale amyotrophique. C'est en somme presque un traité des maladies de la moelle, s'adressant aux étudiants, parce qu'il est clairement exposé et entièrement dégagé des faits obscurs et des théories hypothétiques; s'adressant aux praticiens, parce qu'il renferme tout ce qui est important sur chaque question; s'adressant à tous les neuropathologistes, parce qu'il résume complètement l'époque actuelle.

M. Marie n'a pas abusé de sa vaste érudition pour citer un nombre exagéré de travaux et de noms d'auteurs; il a fait œuvre plus difficile et plus délicate en mentionnant, à propos de chaque question, ceux qui ont plus d'importance.

Ce livre n'est, nous l'espérons, que le commencement d'une série qui ne pouvait avoir un début plus heureux.

A. J.

Le Gérant : G. Masson.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 28949.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

ÉPURATION DE L'EAU DE BOISSON

Par M. BURLUREAUX

Médecin-major de 1re classe, professeur agrégé au Val-de-Grâce.

Depuis qu'on connaît le rôle pathogénique de l'eau de boisson, on s'est demandé s'il n'existe pas en dehors du filtrage un moyen de la débarrasser des germes morbigènes sans nuire à sa qualité.

On recommande bien, en temps d'épidémies, de la faire bouillir; mais plusieurs raisons s'opposent à l'adoption générale de cette mesure :

1° L'eau bouillie est privée d'air, et par conséquent lourde, fade et indigeste;

2° Comme l'eau distillée, elle s'altère rapidement au contact de l'air;

3° Il lui faut un long temps pour se refroidir : de là la nécessité de réservoirs plus ou moins improvisés, toujours assez coûteux et difficiles à tenir propres;

4° Enfin il y a bien des cas où l'on n'a pas les moyens de faire bouillir l'eau, surtout quand il s'agit de grandes quantités.

La stérilisation à l'autoclave est encore moins pratique, de plus elle est très onéreuse.

Songerait-on à traiter l'eau par les antiseptiques en usage ? On se heurterait à de nombreuses difficultés. Les uns, en effet, sont toxiques, les autres malodorants; tous rendent l'eau impropre à la boisson.

Dans cette note nous nous proposons d'indiquer un procédé de stérilisation facile, sûr, n'offrant aucun danger, améliorant l'eau et applicable à des quantités illimitées et très économiques, car le prix de l'eau traitée en grand varierait entre deux et dix centimes le mètre cube.

Connaissant la susceptibilité des micro-organismes au simple changement de milieu, il nous est venu à l'idée d'étudier l'influence que pourraient avoir sur ceux de l'eau les multiples réactions chimiques qui s'opèrent lorsqu'on élimine de l'eau les sels de chaux par les procédés chimiques.

Si, en débarrassant l'eau d'une partie de la chaux qu'elle renferme, on la débarrasse en même temps des germes qui s'y développent, cette eau se trouvera ainsi doublement améliorée, et, disons-le de suite, nous avons eu la satisfaction de constater que la plupart des micro-organismes contenus dans l'eau étaient singulièrement impressionnés, sinon détruits, par l'épuration chimique, alors que l'eau traitée n'était en rien adultérée.

Cette double affirmation est étayée sur de nombreuses expériences en cours depuis trois ans et dont nous donnerons le détail dans la suite de ce travail.

Un procédé déjà employé pour précipiter les sels de chaux des eaux consiste à les additionner d'un mélange de chaux vive, de carbonate de soude et d'alun.

On conçoit à première vue que les réactions résultantes doivent être compliquées :

A quel état, en effet, la chaux se trouve-t-elle dissoute dans la plupart des eaux consacrées à la boisson ?

1° A l'état de bicarbonate;

2° A l'état de sulfate de chaux ;

Et, en quantités plus faibles :

3° A l'état de chlorure de calcium ;

4° A l'état d'azotate de chaux.

Pour précipiter chimiquement le carbonate de chaux dis-

sous grâce à l'excès d'acide carbonique, on ajoute à l'eau calcaire de la chaux vive en proportion voulue. La chaux vive s'unit à l'excès d'acide carbonique pour former du carbonate de chaux qui se précipite. Ainsi, loin de rendre l'eau plus calcaire en l'additionnant de chaux vive, on la débarrasse de son bicarbonate de chaux et en somme on la rend moins calcaire. Il ne reste de carbonate de chaux dissous que la quantité de ce sel soluble dans une eau privée d'acide carbonique, quantité excessivement faible, soit : une partie de carbonate de chaux pour 28,500 d'eau.

Cette précipitation de carbonate explique le trouble qui se produit dans l'eau lorsqu'on l'additionne d'eau de chaux ou de chaux vive.

Pour précipiter le sulfate de chaux dissous dans l'eau, on le traite par le carbonate de soude : il s'opère une double décomposition de laquelle résulte du carbonate de chaux qui se précipite et du sulfate de soude qui reste en solution.

Le problème chimique devient plus complexe quand on met *à la fois* dans l'eau ordinaire de la chaux vive et du carbonate de soude. Non seulement les réactions précédentes se produisent, mais le carbonate de soude agit lui aussi sur le bicarbonate de chaux aussi bien que sur le sulfate de chaux. Il se produit de la soude caustique à l'état naissant qui contribue à former un nouveau précipité de carbonate de chaux.

Si, enfin, à la chaux et au carbonate de soude pulvérulents on ajoute de l'alun, les réactions deviendront plus complexes encore : l'alun se trouvera en présence de la chaux vive surajoutée, du carbonate de soude, du bicarbonate de chaux non encore décomposé et de tous les sels existant primitivement dans l'eau. Ces réactions sont si multiples que M. Ditte, le savant professeur de la Sorbonne, qui a fait sur les équilibres chimiques les travaux que l'on sait, nous disait que pour apprécier convenablement, au point de vue chimique, ce qui se passait quand on traitait l'eau de Seine par l'anticalcaire que nous lui soumettions, il faudrait au moins trois mois d'études assidues.

Tout ce que nous voulons retenir de l'ensemble de ces réactions, c'est que l'addition à l'eau ordinaire d'un mélange

de chaux vive, de carbonate de soude et d'alun, produit dans ce milieu une perturbation considérable, se traduisant par l'apparition immédiate d'un précipité opalescent, perturbation qui doit être hostile aux micro-organismes de l'eau.

Mais, dira-t-on, « que nous importent toutes ces réactions chimiques et la destruction des microbes, si on emploie des substances qui rendent l'eau impotable! Nous savons bien que la chaux tue les microbes de l'eau : Liborius a fait à ce sujet des expériences concluantes et déjà anciennes (*Zeitschrift für Hyg.*, t. II, p. 15, 1887). Mais est-ce que la chaux ne rend pas l'eau impotable?

« Nous savons bien que le carbonate de soude tue les microbes : c'est même le principe des opérations de la lessive; mais est-ce que le carbonate de soude ne rend pas l'eau impotable également? Parviendrait-on donc à laisser à l'eau ses qualités potables tout en la torturant par tous ces réactifs? »

La réponse est affirmative. Oui, l'eau reste potable tout en étant épurée; bien plus, elle est améliorée, surtout quand elle a le plus besoin de l'être, c'est-à-dire quand elle est le plus chargée de sels calcaires.

Que reste-t-il en effet, dans l'eau traitée, si l'opération a été convenablement conduite, c'est-à-dire si l'on n'a pas mis trop de réactifs? Il reste du sulfate de soude en quantité proportionnelle à la dose de sulfate de chaux primitivement dissous, et toujours en quantité minime, n'atteignant pas pour un litre la centième partie d'une dose médicinale; il reste des traces infinitésimales de sulfate de potasse provenant de l'alun, et le précipité est constitué par du carbonate de chaux pur et par des traces d'alumine.

Rien dans tout cela qui soit toxique ou qui donne à l'eau un goût désagréable : seules les eaux très séléniteuses conservant une quantité appréciable de sulfate de soude ont un goût qui rappelle de loin celui des eaux sulfatées sodiques. Mais qu'on veuille bien remarquer qu'il s'agit précisément alors des eaux les plus mauvaises.

La complexité des réactions serait moindre si l'on traitait l'eau *successivement* par la chaux, le carbonate de soude

et l'alun, et les chimistes peuvent dire combien il faut de chaux pour précipiter tout le bicarbonate d'une eau déterminée, puis combien il faut de carbonate de soude pour précipiter le sulfate de chaux de l'eau ainsi partiellement épurée : MM. les ingénieurs de la Compagnie du Nord épurent depuis longtemps les eaux d'alimentation de leurs chaudières en les traitant successivement par du lait de chaux, puis par une solution de carbonate de soude.

Mais l'épuration ainsi conduite exige des manipulations assez complexes, deux séries de réservoirs de décantation et un temps prolongé, car les réactions ne se produisent pas d'un instant à l'autre et les précipitations s'opèrent très lentement; c'est pourquoi nous estimons que pour les besoins de l'hygiène il y a intérêt *à épurer à la fois* par la chaux, par le carbonate de soude et par l'alun.

Pour que l'usage des réactifs appropriés devienne pratique, il faut qu'ils soient facilement maniables, transportables et susceptibles de conservation, et pour cela : 1° qu'ils soient pulvérulents; 2° intimement mélangés; 3° à l'abri de toute humidité et du contact de l'air, car l'humidité et l'air transformeraient vite la chaux vive en hydrate, puis en carbonate, et l'humidité ferait que ces réactifs agiraient l'un sur l'autre, de sorte qu'au lieu d'un produit pulvérulent on n'aurait plus à sa disposition qu'un plâtras presque inerte.

Étudions maintenant quelle doit être leur composition, combien il faut de chaux, combien de carbonate, combien d'alun pour une eau déterminée.

Ce que nous avons dit de la complexité des réactions explique combien le problème est difficile à résoudre. Il comporte une solution pour une eau déterminée dont on pourrait faire l'analyse exacte; mais quand il s'agit d'eaux dont on ne connaît pas exactement la composition chimique, il est impossible de trouver une formule qui corresponde *à toutes les exigences.*

Faut-il s'arrêter devant ces difficultés matérielles et renoncer au traitement chimique sous prétexte qu'il est trop difficile de déterminer la composition de l'anti-calcaire convenable, ou bien n'est-il pas plus sage d'adopter quelques

formules qui, dans la pratique, donnent des résultats acceptables?

C'est, dira-t-on, de l'empirisme, et cette purification des eaux par des réactifs à composition constante appliquée à des eaux de composition variable n'a rien de scientifique. Nous l'accordons volontiers, et nous aurions eu bien plus de satisfaction à étudier une eau déterminée traitée par un réactif exactement approprié qu'à aborder le redoutable problème des anti-calcaires appliqués à des eaux de compositions diverses; mais la question ainsi limitée n'aurait pas eu l'ampleur que nous croyons devoir attribuer à celle des anti-calcaires en général.

D'autre part, nous avons trouvé à notre portée des mélanges en proportions variables de chaux vive, carbonate de soude et alun, répondant assez bien à la majorité des indications de l'épuration chimique des eaux. Ils nous ont été fournis par M. Maignen, qui nous a autorisé à publier les formules dont il se sert :

Pour les eaux qui contiennent plus de bicarbonate que de sulfate de chaux, la composition est la suivante :

Poudre de chaux vive.	9 parties
Poudre de carbonate de soude.	6 —
Poudre d'alun.	1 —

Pour les eaux qui contiennent plus de sulfate que de bicarbonate, la formule devient :

Poudre de carbonate de soude.	9 parties
Poudre de chaux vive.	5 —
Poudre d'alun.	1 —

Quant à la dose des réactifs ainsi mélangés, elle varie naturellement suivant le degré hydrotimétrique de l'eau. Toutefois, nous avons obtenu les meilleurs résultats en employant un centigramme et demi d'anti-calcaire pour chaque degré hydrotimétrique et par litre. Ainsi une eau très chargée de sels de chaux, titrant par exemple 50° hydrotimétriques, sera traitée par 0gr,75 de la première préparation, si

elle est surtout bicarbonatée, et par 0gr,75 de la deuxième, si elle est principalement sulfatée.

Dans la pratique domestique, lorsqu'on n'a pas les moyens de trouver le titre de l'eau, on peut procéder de la façon suivante : dans un broc de 10 litres de l'eau à traiter, on ajoute 3 grammes d'anti-calcaire, on agite et on goûte; si l'eau n'a pas une saveur alcaline, on ajoute un autre gramme et ainsi de suite, jusqu'à ce que l'eau ait une saveur alcaline. En restant quelque peu au-dessous du chiffre ainsi trouvé, on aura obtenu la dose maniable. Mais, dira-t-on, si vous ne mettez pas assez de réactif, votre épuration chimique ne sera pas complète. C'est vrai, mais mieux vaut une épuration partielle que l'absence de toute épuration. Mais, dira-t-on encore, si vous mettez trop de réactif, vous allez rendre votre eau mauvaise. Eh bien! non, quand on dépasse la dose optima, le mal n'est pas si grand qu'on le jugerait *a priori*. En d'autres termes, la dose *maniable* est loin d'être une dose mathématique, surtout si l'eau est très calcaire ou séléniteuse.

Ce dernier point exige quelques explications :

Certes, avec de l'eau *peu chargée* de sels de chaux, la dose maniable varie dans des limites très restreintes. Ainsi, si l'on traite de l'eau très peu calcaire, il n'est pas indifférent de mettre 20 ou 25 centigrammes par litre de réactif; il peut se faire qu'avec 20 centigrammes on obtienne la précipitation de toute la chaux sans que la liqueur devienne alcaline; mais que 5 centigrammes de plus rendent l'eau désagréable, nous l'accordons volontiers. Par contre, prenons une eau très chargée, titrant, par exemple, 120° hydrotimétriques : eh bien! pour épurer cette eau, la dose maniable varie entre 80 et 140 centigrammes! En d'autres termes, si, dans cette eau, on met 80 centigrammes par litre, on l'épure convenablement, mais si l'on en met 140, on ne l'adultère pas sensiblement. Nous en avons fait l'expérience avec une eau très crue provenant d'un puits de Seine-et-Oise, eau impropre à tout usage, dont nous avons traité un premier litre par 80 centigrammes et un second par 1gr,40 du même réactif; après vingt-quatre heures le titre hydrotimétrique était tombé à 30 pour le premier flacon, à 33 pour le second, et la saveur

des deux échantillons était identique et absolument tolérable.

L'eau, en somme, avait été grandement et *identiquement* améliorée avec des doses *sensiblement différentes* du *même réactif.*

En résumé, le procédé d'épuration chimique de l'eau de boisson par la chaux, le carbonate de soude et l'alun mélangés sous forme de poudre impalpable, sans être d'une précision mathématique, donne des résultats satisfaisants, et l'opération est à la portée de toutes les intelligences.

Nous n'avons pas à nous étendre plus longuement sur cette purification chimique ni sur ses avantages économiques, car notre étude est surtout microbiologique, et ce que nous cherchons à atteindre, c'est *moins* la purification que la stérilisation.

Or des expériences multiples et continuées presque sans interruption depuis trois ans avec le concours successif de MM. les médecins aides-majors Rouget, Foureur et surtout Gasser, déjà connu dans le monde scientifique par ses travaux bactériologiques, nous ont démontré que l'épuration bactériologique va de pair avec l'épuration chimique.

Elles ont porté sur l'eau de Vanne, sur une eau très séléniteuse d'un puits de Saint-Denis, sur l'eau des drains de Gennevilliers, sur une eau détestable d'une région du nord de la France, sur une eau également très chargée de sels envoyée des confins de la Tripolitaine :

1° Sur les eaux telles que nous les recevions;

2° Sur les mêmes eaux polluées artificiellement par des microbes surajoutés (choléra, Eberth, coli, streptocoques et charbon).

La technique générale était la suivante :

Dans un demi-litre d'eau à étudier, on ajoutait les microbes pathogènes, on faisait une prise de cinq gouttes qui servait de témoin, puis on ajoutait l'anti-calcaire, on agitait, on laissait reposer vingt-quatre heures et on prélevait cinq gouttes du liquide clarifié et cinq gouttes après agitation; toutes ces prises étaient faites au moyen de pipettes stérilisées et versées dans un tube de gélatine préalablement liquéfiée, laquelle

était versée dans un cristallisoir stérilisé mis à l'étuve à 20 degrés. Le surlendemain on comptait les colonies et on goûtait l'eau traitée quand l'épreuve bactériologique avait été satisfaisante. Pour les eaux polluées artificiellement, nous ne poussions pas la foi pendant le cours de nos expériences jusqu'à déguster l'eau polluée, mais nous nous en rapportions aux analyses hydrotimétriques et alcalimétriques qu'a bien voulu nous faire M. Renault, du laboratoire de M. le professeur Ditte, à la Sorbonne. Ou bien encore nous réservions une certaine quantité d'eau témoin pour être dégustée ultérieurement : nous n'enregistrions les résultats comme positifs que quand l'eau gardait ses qualités potables; en d'autres termes, toute expérience dans laquelle l'eau était rendue impotable tout en étant stérilisée était considérée par nous comme nulle et non avenue. — Disons de suite que nous recommandons aux personnes qui voudraient bien reprendre ces expériences de ne pas polluer l'eau avec des *bouillons* de culture, mais bien avec des microbes recueillis sur gélose au moyen d'une anse de platine, car l'addition de bouillon modifie les résultats et exige une plus grande quantité d'anti-calcaire que celle qui serait applicable à la seule destruction des microbes.

D'une façon générale, les résultats au double point de vue de la conservation des qualités potables et de la destruction des microbes ont été d'autant plus nets que les eaux étaient plus chargées de sels calcaires et nécessitaient une dose plus forte d'anti-calcaire pour être épurées chimiquement.

Ainsi avec 1 gramme d'anti-calcaire par litre d'eau de Vanne, on tue tous les microbes : nous avons répété cette expérience devant M. Duclaux, dans son laboratoire de l'Institut Pasteur; mais comme 1 gramme d'anti-calcaire rend l'eau légèrement alcaline, nous avons essayé successivement 0gr,60; 0gr,50; 0gr,40; 0gr,30. Or, avec 0gr,60 on tue encore *à coup sûr* les microbes, même ceux surajoutés à l'eau; mais comme avec 0gr,60, l'eau est encore quelque peu alcaline et fade, nous préférons recommander les doses de 0,50, 0,40 et même 0,30, qui nous ont presque toujours donné des résultats favorables, et qui ne donnent à l'eau traitée aucun goût

appréciable. Bref, avec de l'eau de Vanne ou de l'eau qui lui est comparable au point de vue chimique, si l'on voulait obtenir une stérilisation complète, la dose maniable oscillerait entre 30 et 50 centigrammes par litre : au-dessous de 30, la stérilisation ne serait pas absolue; au-dessus de 50, l'eau perdrait trop de ses qualités potables.

Étudions maintenant une eau séléniteuse : la dose maniable d'anti-calcaire se meut entre des limites encore moins étroites; mais c'est alors la préparation dans laquelle domine le carbonate de soude qui va être utilisée comme anti-calcaire.

Or, un litre d'eau d'un puits de Saint-Denis, très impure, a été stérilisé par 0gr,50 d'anti-calcaire (expérience faite en présence de MM. le professeur Straus et Gamaleïa); elle était très légèrement alcaline, mais en somme plutôt améliorée que détériorée. Cette expérience a été renouvelée devant M. le professeur Laveran avec un plein succès, et l'eau goûtée n'était pas désagréable. Il nous a semblé inutile avec cette eau de chercher une dose inférieure à 0gr,50, puisque 50 centigrammes stérilisent et améliorent; mais la dose maniable varie entre 0gr,50 et 1gr,20, c'est-à-dire qu'elle est très étendue et qu'on ne saurait trop recommander ce procédé de purification chimique et bactériologique pour les eaux très chargées de sels calcaires, comme celles de Saint-Denis, d'Enghien, etc. Une expérience récente avec de l'eau d'un puits d'Enghien polluée par du bacille cholérique parisien de 1892, que nous a fourni M. Straus, a été tout aussi concluante : l'eau traitée par 1gr,40 d'anti-calcaire par litre était stérile, n'avait pas de réaction alcaline, et un litre d'eau témoin traité par la même dose d'anti-calcaire n'était pas désagréable au goût.

Nos expériences ont aussi porté sur l'eau des drains de Genevilliers, eau d'égout épurée par le sol, très belle à voir, mais de titre hydrotimétrique élevé. Cette eau, qui nous avait été envoyée par les soins de M. l'ingénieur de l'usine élévatoire d'Asnières, fourmillait de microbes. Nous ne doutons pas de sa pureté au moment de la prise, mais quand elle nous arriva elle était très riche en microbes, tout en restant d'un bel aspect ; or, traitée par 1 gramme d'anti-calcaire, elle se montra presque stérile et n'était pas désagréable à boire. La

dose maniable pour une eau semblable serait, d'après nos expériences, entre 0^{gr},50 et 1^{gr},20 par litre. Avec 0^{gr},50 par litre (point intéressant au point de vue chimique) nous débarrassâmes cette eau de toute sa chaux ; en effet l'oxalate d'ammoniaque ne donnait plus de précipité, tandis qu'il en donnait en abondance dans l'eau avant le traitement, et avec 1^{gr},20 l'eau était sur l'extrême limite des eaux potables.

Notons enfin une expérience intéressante sur l'eau d'un puits tunisien voisin de la Tripolitaine, qui nous avait été adressée par les soins d'un officier du génie. Cette eau, analysée à l'hôpital de Gabès, contenait :

EAU DE MÉDÉNÉNE

	grammes.
Résidu sec à 100°	5,185
Acide sulfurique	2,095
Chlore	0,9202
Chaux	0,490
Magnésie	0,295

Les matières organiques réduisaient 0,003 de permanganate de potasse.

Or, traitée par 2 grammes d'anti-calcaire elle était presque stérile, incomparablement moins riche en colonies que l'eau témoin, et en outre neutre au tournesol, améliorée au point de vue du goût, enfin ne contenant presque plus de chaux (épreuve de l'oxalate d'ammoniaque) et ne donnant pas de précipité avec le carbonate de soude. (Ce qui prouve que tout le sulfate de chaux avait été éliminé.)

Elle était donc sensiblement améliorée à tous les points de vue.

Nul doute qu'avec une eau pareille la dose maniable ne soit très large : avec 1 gramme par litre on tuerait tous les microbes, avec 2 grammes on tuerait les microbes *a fortiori* et on améliorerait comme nous venons de le dire, et on mettrait 2^{gr},50 sans la rendre plus mauvaise qu'elle n'était avant tout traitement, avec la certitude de tuer tout ce qui vit en elle. La difficulté de se procurer de l'eau semblable, qui, par parenthèse, est la seule dont disposent les habitants du pays, nous a empêché de continuer nos expériences.

Jusqu'ici nous avons étudié le problème de la stérilisation *parfaite*, mais si on se contentait d'une stérilisation incomplète, le problème serait plus facile à résoudre.

Les microbes, en effet, nous ont semblé impressionnés même par de petites doses d'anti-calcaire, insuffisantes pour les tuer tous, et leur malaise se traduisait par une diminution de leur nombre et un retard dans leur pullulation. Nos expériences à ce sujet ont été faites : 1° avec du bouillon ; 2° sur gélatine liquéfiée et surtout sur gélose pour pouvoir faire des numérations exactes.

Elles n'ont pas porté sur les eaux très calcaires, avec lesquelles il est si facile d'obtenir la stérilisation absolue ; il n'était pas utile de poursuivre sur ces eaux la recherche de l'épuration incomplète. Mais elles ont porté sur l'eau de la Vanne polluée artificiellement.

Or, les expériences ont presque toujours été concluantes. Une dose d'anti-calcaire insuffisante pour tuer *tous* les microbes, insuffisante pour épurer complètement au point de vue chimique, produit néanmoins un effet utile en diminuant sensiblement le nombre des colonies et en apportant à leur développement un retard manifeste.

Il est probable que puisque les microbes sont ainsi impressionnés, leur virulence doit être atténuée, mais nous ne pourrions pas l'affirmer. Il faudrait toute une série d'expériences sur les animaux pour démontrer cette hypothèse. Deux de nos expériences faites avec le charbon ont été négatives. Les cobayes inoculés avec de l'eau traitée et incomplètement stérilisée sont morts aussi vite que ceux inoculés avec de l'eau témoin ; mais on ne peut rien conclure de ce fait, et si la virulence du charbon n'a pas été atténuée, rien ne dit que celle du bacille d'Eberth ou du bacille cholérique ne l'aurait pas été : quoi qu'il en soit de cette question d'atténuation de la virulence, il ne reste pas moins démontré que le nombre des microbes diminue dans l'eau traitée par les anti-calcaires à des doses minimes.

Diminue-t-il proportionnellement à la dose ? Nous sommes porté à le croire sans pouvoir l'affirmer, n'ayant fait à ce sujet que deux expériences qui ont répondu dans un sens

favorable. — En tous cas nous avons remarqué que la pullulation des colonies est retardée de vingt-quatre heures au moins, ce qui a une certaine importance au point de vue de l'hygiène pratique, car un moyen qui retarderait sûrement la pullulation des microbes, ne fût-ce que de vingt-quatre heures, n'est pas à dédaigner.

La stérilisation est-elle définitive, ou bien les microbes ne sont-ils qu'engourdis ? Pour résoudre le problème, nous avons laissé à l'étuve diverses eaux dont la stérilisation nous avait été démontrée à un moment donné, et nous les avons examinées à nouveau trois, quatre, six, huit, quinze jours après l'opération initiale.

Or, les résultats ont varié : dans certains cas, la stérilisation s'est maintenue ; c'est surtout dans les cas où la dose d'anti-calcaire avait été considérable, c'est-à-dire dans les eaux très mauvaises. Dans d'autres cas les microbes avaient repoussé et il n'y a pas là d'erreur d'expérience; nous ne nous trouvions pas en face de microbes intrus pendant l'intervalle de l'expérience initiale et de l'expérience de contrôle, car : 1° nous prenons tous les soins pour éviter cette intrusion; 2° nos expériences de contrôle ont surtout porté sur le bacille typhique, assez facile à reconnaître.

Cette repullulation des microbes s'opère-t-elle avant six jours? Non, du moins nous ne l'avons jamais observé. S'opère-t-elle après quinze jours? Nous ne l'avons pas cherché, car il n'y a pas de raison pour que dans la pratique on se serve de l'eau purifiée depuis plus de quinze jours.

S'opère-t-elle dans l'eau limpide ou seulement dans le dépôt au fond du vase ? En d'autres termes une soigneuse décantation mettrait-elle à l'abri de toute réapparition des germes ? Nos expériences ont démontré qu'elle se produisait surtout dans le fond des vases, mais qu'elle apparaissait aussi dans l'eau limpide puisée avec une pipette au centre de nos flacons d'expériences.

Bref, les germes de l'eau peuvent n'être que stupéfiés par le traitement chimique; ils sont le plus souvent anéantis, mais parfois ils retrouvent leur vitalité au bout de six jours. Faut-il pour cela condamner la méthode ? Non, car : 1° il est

probable qu'en retrouvant la vie ils ne retrouvent pas la virulence initiale; mais 2° qu'importe à l'hygiène que l'eau de consommation ne soit purifiée que momentanément? L'essentiel n'est-il pas qu'elle soit pure au moment où on la boit? Or, il n'y a vraiment pas de raison pour qu'on garde plus de six jours de l'eau épurée destinée à être bue.

La question du temps que met l'épuration bactériologique pour s'opérer a une assez grande importance : s'il fallait en effet attendre quarante-huit heures ou davantage pour que la stérilisation s'opérât, le procédé serait condamné pour les applications courantes; il resterait applicable à de petites quantités d'eau, mais s'il s'agissait seulement d'épurer la quantité nécessaire à une famille, soit par exemple 20 litres par jour, on se trouverait en présence de difficultés matérielles; à plus forte raison s'il s'agissait d'épurer des mètres cubes, il faudrait des réservoirs, et les réservoirs sont, dans la mesure du possible, proscrits par l'hygiène.

Fort heureusement, la durée de l'épuration bactériologique est plus courte et ne nécessite aucune réserve encombrante; elle est certes plus assurée après quarante-huit heures qu'après vingt-quatre et surtout qu'après six heures, mais en somme on peut dire qu'après douze heures elle est généralement obtenue.

L'expérience suivante, très intéressante au point de vue scientifique, démontre qu'elle peut être complète en huit heures et qu'elle est déjà appréciable après trois heures :

DATE des EXAMENS.	PRISES DU 22 DÉCEMBRE			
	à 7h TÉMOIN.	à 10h.	à 3h.	à 6h.
24, à 3 heures . .	La plaque est couverte de colonies, tant de b. charbonneux que de b. fluorescens viridis.	Environ moitié moins de colonies que sur la plaque témoin.	Aucune colonie apparente.	Rien.

Un demi-litre d'eau de Saint-Denis, titrant 144° hydroti-

métriques, est additionné le 22 décembre 1890 à 7 heures du matin d'une culture de charbon. On sème 10 gouttes sur une plaque de gélatine témoin et on ajoute à l'eau polluée $0^{gr},50$ d'anti-calcaire où prédomine le carbonate de soude; on prélève à différentes heures des échantillons de 10 gouttes que l'on sème sur gélatine. Le tableau ci-dessus indique les résultats.

Il suffit donc, pour épurer une eau très chargée de calcaire et de microbes résistants, de la laisser huit heures en contact avec l'anti-calcaire qui lui convient pour obtenir une stérilisation parfaite.

D'autres expériences ont été moins concluantes, celles surtout qui portaient sur l'eau de Seine; mais on peut dire que la durée moyenne du contact de l'anti-calcaire avec l'eau doit être de douze heures : c'est la durée compatible avec les exigences de la pratique.

En résumé, l'action sur les microbes de l'eau du mélange de chaux, carbonate de soude et alun, est bien incontestable. Restait à savoir quelle était la part de chacun des composants.

Pour la déterminer, nous avons fait de nombreuses expériences que nous pouvons ainsi résumer : 1° l'alun seul, à la dose où il se trouve dans les préparations employées, n'a aucune action appréciable. Pour stériliser avec l'alun seul un litre d'eau de Vanne polluée artificiellement, il en faut en effet $1^{gr},20$, ce qui rend l'eau astringente; pour stériliser un litre d'eau de Seine, il faut certainement plus de 40 centigrammes : or, dans la préparation employée, l'alun ne figure que pour 1/16. Quand donc on parvient à stériliser un litre d'eau de Vanne avec $0^{gr},40$ d'anti-calcaire, l'alun n'entre dans le réactif que pour la quantité minime de 25 milligrammes : ce n'est donc pas à l'alun que la préparation doit la majeure partie de sa puissance.

Est-ce au carbonate de soude? Certes le carbonate de soude est un excellent agent microbicide, mais il ne tue pas les microbes à la dose même de 0,50 par litre (eau de Seine), et cette dose rend l'eau impotable : ce n'est donc pas à lui que revient la plus grande part dans l'action microbicide de

l'anti-calcaire; dans l'eau très séléniteuse (eau de Saint-Denis) il peut être employé à la dose de 2 grammes par litre sans rendre l'eau impotable, mais même à cette forte dose il ne fait que retarder l'apparition des colonies et a une action infiniment moindre que 2 grammes d'anti-calcaire sur la même eau.

Restait à voir l'action comparée de la chaux seule et de l'anti-calcaire au point de vue microbicide. La chaux a une action microbicide non douteuse bien démontrée par Liborius. Mais Liborius opérait sur l'eau d'égout et avec des doses de chaux qui adultèrent l'eau d'une façon irrémédiable (4 gr. par litre). L'action de la chaux avait été aussi étudiée par Kitasato et Pfühl (*Zeitschrift fur Hygiene*), par Richard et Chantemesse (*Arch. méd. et ph. mil.*, août 1889) qui ont démontré par des expériences très bien conduites que la chaux avait sur les selles typhiques et dysentériques une action qu'on était loin de soupçonner. En effet, 4 grammes de chaux éteinte mis en présence d'un litre de matières fécales liquides les stérilisent après une demi-heure de contact : c'est là un résultat des plus intéressants destiné à appeler à nouveau l'attention sur l'action parasiticide de la chaux, trop ignorée ou trop oubliée, mais que nous ne pouvions pas utiliser, car nous n'opérions pas sur des matières fécales.

Force nous était donc de reprendre les expériences sur de l'eau et avec des doses de chaux plus minimes.

M. Richard nous avait précédé dans cette voie, mais en opérant sur l'eau d'égout. Or, il avait démontré que 2 grammes de chaux par litre d'eau d'égout, au bout de deux heures et demie, n'amenaient pas une stérilisation complète, mais seulement un retard dans la croissance des colonies. Nous aurions pu nous en tenir à ce résultat, qui démontre assez bien que ce n'est pas la chaux seule qui agit dans l'anti-calcaire; nous avons voulu cependant fouiller la question en partant de ce principe que la dose de chaux incapable de stériliser une eau très impure comme l'est l'eau d'égout peut cependant avoir une action très notable sur une eau moins chargée de microbes; aussi avons-nous entrepris toute une série d'expériences dont voici le résumé :

1° 1^{gr},20 de chaux vive retarde l'évolution des microbes

de l'eau de Saint-Denis, mais ne la stérilise pas, et d'ailleurs la rend impotable.

2° 180 grammes d'eau de chaux stérilisent 1 litre d'eau de Vanne polluée par du bacille coli commun. Or 180 grammes de chaux correspondent à 20 centigrammes de chaux vive. Mais 180 grammes d'eau de chaux ajoutés à 1 litre d'eau de Vanne la rendent impotable.

3° L'eau de Vanne additionnée de 80 grammes d'eau de chaux par litre, soit de 10 centigrammes de chaux vive, ne perd en rien ses qualités potables quand on a le soin de laisser déposer le précipité abondant de carbonate qui se forme; malheureusement cette dose de chaux vive est incapable de tuer les microbes et même de gêner sensiblement leur développement.

4° Avec 100 grammes d'eau de chaux par litre, soit 11 centigrammes de chaux vive par litre, la stérilisation est presque complète : le cristallisoir n'avait que 4 colonies alors que le témoin fourmillait de colonies de b. coli. Mais avec 100 grammes d'eau de chaux, l'eau de Vanne est adultérée; l'eau de Seine le serait à plus forte raison, puisqu'elle contient moins de bicarbonate que l'eau de Vanne et qu'elle exige par conséquent un peu moins de chaux dans la composition de l'anticalcaire à lui opposer.

De tout ceci il résulte que la chaux *seule* ne peut pas être recommandée pour les eaux destinées à la boisson, car, ou bien elle rend l'eau impotable, ou bien elle ne la stérilise pas.

Les mélanges que nous avons essayés n'agissent donc ni par la chaux seule ni par le carbonate de soude seul, ni par l'alun seul, mais bien par l'action combinée de ces trois agents. Quand plusieurs agents antiseptiques sont associés, la somme totale de leur effet n'est pas la somme mais plutôt le produit des actions individuelles. Tout le monde sait que l'association confère aux antiseptiques une puissance que n'ont pas chacun des composants pris individuellement à dose plus élevée.

Tâchons d'étudier maintenant comment agit sur les microbes le mélange des trois substances indiquées. Agit-il simplement en rendant l'eau alcaline? Pour résoudre la question, M. Du-

claux a bien voulu nous donner la marche à suivre en insistant sur la nécessité absolue de cette recherche ; nous avons donc fait, avec le concours de M. Renault, des analyses alcalimétriques conduites de la façon suivante : L'eau à étudier était traitée par l'anti-calcaire ; vingt-quatre heures après, on prenait avec une pipette 10 centimètres cubes. (Il faut bien se garder, pour les dosages alcalimétriques, de filtrer l'eau à examiner, car le filtre en papier retient une partie de la chaux en solution : Lamy rapporte qu'une dissolution contenant 1 gr, 293 de chaux par litre (eau de chaux saturée) ne renfermait plus que le tiers (0,431) après filtration sur 6 doubles filtres.) On y ajoutait avec une baguette une goutte de phtaléine de phénol, qui donne une teinte rouge-vif dans toute liqueur alcaline, puis avec une burette de Gay-Lussac on versait goutte à goutte une liqueur oxalique titrée jusqu'à disparition complète de la couleur rouge. La liqueur acide contenait par litre d'eau distillée 3 gr, 142 d'acide oxalique qu'on avait fait cristalliser à plusieurs reprises et répondant à la formule $C^4O^6\ 2\ HO + 4\ HO$.

D'après ces données, l'alcalinité peut s'évaluer soit en poids, c'est-à-dire en dixièmes de milligramme, soit plus simplement en divisions de la burette.

Or, nous avons pu remarquer que l'action microbicide, soit de la chaux ajoutée à l'eau, soit de l'anti-calcaire que nous étudions, n'était en rien proportionnelle à l'alcalinité *définitive* de l'eau traitée.

Ainsi l'eau *distillée* à laquelle on ajoutait du bacille typhique n'était pas stérilisée par des doses de chaux qui la rendaient très alcaline, tandis que nous avons vu que l'eau de Vanne pouvait être stérilisée sans être rendue alcaline.

L'expérience suivante est très démonstrative à cet égard :

Le 26 avril, à 10 heures, dans un demi-litre d'eau *distillée* on met 10 öses de bacille typhique âgé de 12 jours, on prélève 10 gouttes que l'on ensemence dans un cristallisoir témoin. Réaction neutre.

Résultats : le 29, la plaque est couverte de colonies ponctiformes non liquéfiantes, très rapprochées les unes des autres, d'égales dimensions ; le 1er mai, la plaque est couverte de bacille typhique.

Immédiatement après la prise témoin, c'est-à-dire le 26 avril, à 10 h. 10, nous jetons 60 grammes de l'eau polluée que nous remplaçons par 60 grammes d'eau de chaux saturée ; on laisse reposer 24 heures et on fait une prise le 27. Réaction légèrement alcaline.

Résultats : le 29, rien encore ; mais le 1er mai, l'aspect de la plaque est identique à celui de la plaque témoin. Bref, l'eau de chaux à la dose de 120 grammes dans 880 grammes d'eau *distillée* est nulle sur le typhique.

Or, une expérience précédente avait démontré que la même dose d'eau de chaux dans un litre d'eau *de Vanne* empoisonnée par le typhique stérilisait cette eau pour un certain temps. La différence des résultats entre les deux expériences démontre donc que ce n'est pas l'alcalinité qui tue les microbes, car l'eau distillée traitée par la chaux était bien plus alcaline que l'eau de Vanne traitée par la même quantité de chaux.

Ajoutons que dans diverses expériences mal réussies, l'eau traitée était sensiblement alcaline, sans pour cela être épurée bactériologiquement. Nous n'avons pas à insister sur ces expériences négatives, nous n'en voulons retenir qu'une chose : c'est que « ce n'est pas l'alcalinité qui est le principal facteur de la mort ou de la torpeur des microbes ».

Cette assertion a encore un autre intérêt : quelques personnes nous ont dit que nos expériences sur le bouillon étaient entachées d'erreur parce que l'eau à étudier que nous introduisons dans nos tubes de bouillon était plus ou moins alcaline, et ces contradicteurs nous affirmaient que c'était l'alcalinité seule de l'eau qui empêchait les cultures de se produire.

Il n'en est rien d'après ce que nous venons de dire plus haut, et, s'il en fallait une preuve de plus, nous dirions qu'à ces bouillons restés stériles après l'addition de l'eau expérimentée il a suffi d'ajouter une goutte d'eau de Seine pour voir le bouillon se troubler : ce n'était donc pas l'alcalinité de l'eau expérimentée qui empêchait la culture, mais bien l'absence de microbes vivants : nos expériences n'étaient donc pas entachées d'erreur à ce point de vue.

Si ce n'est pas l'alcalinité qui tue les microbes de l'eau

traitée, qu'est-ce donc? S'agirait-il d'un simple collage, et les microbes seraient-ils entraînés mécaniquement par les innombrables et imperceptibles grains de carbonate de chaux qui résultent des multiples réactions exposées au début de ce travail? Tout le monde sait en effet que les poudres inertes précipitent les microbes, que du talc mis dans l'eau parvient à l'épurer sensiblement comme si les microbes s'attachaient à chaque grain qui se trouve à leur portée; tout le monde sait qu'il suffit de laisser reposer le liquide pour que la plupart des micro-organismes soient entraînés au fond du vase, surtout si ce dernier est conique.

Dans nos expériences, les conditions d'entraînement sont infiniment plus parfaites que dans l'expérience avec la poudre de talc, parce qu'il n'y a pas de grains de talc dont le degré de ténuité puisse être comparé à celui des précipités qui se forment dans l'eau par l'addition des anti-calcaires. Mais il y a autre chose qu'un phénomène physique : si les microbes n'étaient qu'entraînés mécaniquement, on les trouverait dans le précipité ou dans le liquide après agitation; or, dans toutes nos expériences qui ont été couronnées de succès, la stérilisation était complète *après* comme *avant* l'agitation, et dans les expériences à stérilisation incomplète, le nombre des colonies n'était pas plus considérable après agitation qu'avant; il n'était pas plus considérable dans les couches inférieures du liquide que dans les couches supérieures ou moyennes.

Autre argument : s'il s'agissait d'une simple précipitation d'ordre physique, comment pourrait-on expliquer la réapparition de la vie microbienne après huit et quinze jours sans qu'on ait agité le flacon et sans qu'on l'ait ouvert? Il n'y aurait pas de raisons pour que les microbes abandonnassent les grains pulvérulents qui les avaient entraînés pour venir à nouveau nager dans le liquide clarifié : s'ils réapparaissent, c'est qu'il n'étaient que stupéfiés. C'est donc qu'il y a dans ces phénomènes de stérilisation par les anti-calcaires autre chose qu'une précipitation d'ordre exclusivement physique, il y a en outre une action vitale. Nous sommes conduits par exclusion, et c'était d'ailleurs notre idée directrice, à penser que « ce sont les actions chimiques que nous avons indiquées au début de ce travail

qui doivent stupéfier les microbes ». Plus elles sont multiples et plus la mort des microbes est assurée. Dans l'eau distillée, artificiellement polluée, l'addition d'eau de chaux les tue *difficilement*, alors *que dans l'eau de Vanne la même quantité d'eau de chaux les tue sans merci :* c'est que dans l'eau distillée la chaux ne produit pas d'actions chimiques, tandis que dans l'eau de Vanne elle en produit en s'attaquant aux bicarbonates. De même le mélange de chaux, carbonate de soude et alun agit mieux sur l'eau de Saint-Denis que sur l'eau de Vanne, sur l'eau de Vanne que sur l'eau de Seine; elle agit d'autant mieux qu'il y a plus de calcaire à précipiter. qu'il y a un plus grand nombre d'actions chimiques à produire.

Mais, dira-t-on, si ce sont les actions chimiques qui tuent les microbes, comment se fait-il que leur mort ne soit pas instantanée et qu'il faille au moins six heures pour les stupéfier, alors que les actions chimiques sont elles-mêmes instantanées? Cette objection n'en est pas une à nos yeux, car il n'est pas démontré que les actions chimiques soient si instantanées qu'on le croit généralement : on en connaît qui mettent six mois à se produire (éthérification) et nous pensons qu'il en est beaucoup qui mettent deux, trois et six heures à être complètes, qu'en particulier celles qui se passent dans l'eau à laquelle on ajoute de l'anti-calcaire ne se produisent pas en un instant. Voici sur quoi s'appuie cette opinion : si dans 1 litre d'eau de Saint-Denis on ajoute 1^{gr},20 d'anti-calcaire, l'alcalinité *immédiate* est considérable, mais six heures après elle est moindre et vingt-quatre heures après elle a disparu ; nous avons maintes fois constaté ce phénomène. Or, il ne peut s'expliquer que par une certaine lenteur dans les réactions. Il ne tient pas à l'action de l'acide carbonique sur la chaux surajoutée; nous avons su éliminer cette grossière cause d'erreur.

Quand les changements de milieu successifs ont été très accentués, les microbes sont tellement stupéfiés qu'ils ne reviennent plus à la vie ; c'est ce qui arrive avec les eaux très séléniteuses qui comportent de fortes doses d'anti-calcaire ; quand, au contraire, l'eau à traiter ne comporte que des doses minimes d'anti-calcaire, les microbes peuvent n'être qu'engourdis et reviennent à la vie au bout de quelques jours de torpeur.

Il en est parmi eux qui ont une résistance spéciale, telle la bactéridie charbonneuse. Il en est d'autres qui sont moins résistants : tel est le bacille d'Eberth et le coli com., celui du choléra, qui ont toujours été anéantis par la dose d'anti-calcaire capable de tuer les microbes vulgaires de l'eau.

Si notre manière de concevoir l'action des anti-calcaires est fondée, il en résulte que l'épuration bactériologique est en somme sous la dépendance intime de l'épuration chimique, que le problème sera d'autant plus facile à résoudre que l'eau a plus besoin d'être épurée chimiquement ; c'est bien ce qu'ont démontré les expériences précitées. Enfin qu'elle pourrait être obtenue avec tous les agents capables de provoquer l'épuration chimique.

Pour obtenir un mélange tout à fait homogène et dont nous soyons tout à fait sûr au point de vue chimique, nous avons suivi l'excellent conseil que nous a donné M. le professeur Bouchard, au début de ces travaux et prié M. Renault de vouloir bien nous préparer d'après la formule de M. Maignen le mélange des trois réactifs. Cette manipulation exige des précautions multiples. Voici comment M. Renault a procédé : L'alun était parfaitement pur et correspondait à la formule : $Al^2O^3 3 SO^3 + KO SO^3 + 24 HO$; le carbonate de soude était le carbonate pur du commerce (marque Solvay). (On sait qu'il existe plusieurs variétés de carbonate de soude différant par la quantité d'eau de cristallisation, voire même qu'il est une industrie dont le secret est d'acheter cher du carbonate peu hydraté pour le revendre bon marché après hydratation.) De là la nécessité d'un produit toujours identique à lui-même pour des expériences de précision.

Quant à la préparation de la chaux vive, elle a été l'objet de soins spéciaux. En effet, on connaît *la différence* de solubilité dans l'eau de la chaux suivant la manière dont elle a été préparée, et la facilité avec laquelle cet oxyde s'hydrate et surtout se carbonate. M. Renault a d'abord préparé du carbonate de chaux pur et sec suivant la méthode Deville. On sait que cette méthode consiste à partir d'un marbre aussi pur que possible, à le dissoudre dans l'acide azotique pur pour en faire un nitrate. Le nitrate ainsi obtenu contient comme impuretés

des nitrates de fer, de magnésie et de manganèse : on s'en débarrasse en chauffant le produit à une température à laquelle le nitrate de chaux peut seul résister : en reprenant par l'eau, on a une dissolution de nitrate de chaux; on la transforme en carbonate au moyen de carbonate d'ammoniaque pur; le précipité, lavé et séché, sert à préparer la chaux vive par calcination dans un creuset de platine ou de porcelaine.

La chaux ainsi soigneusement préparée, le carbonate de soude et l'alun étaient mélangés rapidement au mortier, mais d'une façon aussi intime que possible, et le mélange était gardé dans des flacons bien bouchés à l'émeri pour éviter le contact de l'air, qui transforme si vite la chaux vive en carbonate : grâce à ces précautions, nous opérions sur des produits toujours identiques à eux-mêmes.

Or, les expériences répétées avec ces préparations nous ont donné des résultats qui s'éloignent assez peu de ceux obtenus avec l'anti-calcaire Maignen.

En effet $0^{gr},40$ dans un 1 litre d'eau de Vanne ne l'adultèrent en rien, et de plus stérilisent d'une façon parfaite 1 litre d'eau polluée soit par des bacilles d'Eberth, soit par des coli com. Cette expérience nous a donc donné toutes satisfactions.

Avec les doses inférieures à $0^{gr},40$ nous avons eu des résultats non absolus, mais cependant fort intéressants :

Avec $0^{gr},35$ en effet, il a fallu quarante-huit heures de contact pour que l'eau soit stérilisée complètement; après vingt-quatre heures elle ne l'était pas entièrement : il n'y avait qu'une notable diminution du nombre des colonies.

Avec 30 centigrammes, même au bout de quarante-huit heures, il n'y avait qu'une épuration relative très encourageante sans doute, mais enfin qui n'était pas absolue.

La dose de 40 centigrammes du mélange peut donc convenir à l'épuration tant chimique que bactériologique de l'eau de Vanne, polluée.

Dans tout le travail qui précède, nous nous sommes occupé presqu'exclusivement des eaux calcaires et séléniteuses; reste à dire un mot du traitement des eaux contenant peu ou pas de chaux, telles que les eaux de citerne et celles des

rivières peu chargées comme l'eau de Seine. Pour cette dernière, nous nous sommes arrêté à la préparation dont voici la formule :

Poudre de chaux vive.	9	parties.
Poudre de carbonate de soude..	5	—
Poudre d'alun..	1	—
Poudre de sulfate de fer.	1	—

Les quatre agents employés simultanément à l'état de poudre impalpable assurent l'épuration parfaite de l'eau de Seine naturelle ou artificiellement polluée à la dose de 40 centigrammes par litre sans lui donner aucune mauvaise qualité ni mauvais goût. Dans les eaux calcaires et séléniteuses traitées par les préparations ne contenant que de la chaux, du carbonate de soude et de l'alun, les changements de milieu que nous croyons être l'élément principal de la stérilisation sont le résultat des réactions chimiques entre les réactifs et les sels dissous dans l'eau; tandis qu'en traitant les eaux peu ou pas calcaires par la préparation contenant du fer, les changements de milieu sont le résultat de l'action des réactifs eux-mêmes les uns sur les autres, actions multiples, complexes et rapides, défiant presque l'analyse chimique, produisant des précipités abondants et denses qui tombent en peu de temps. La dose maniable de cette préparation est très étendue : on peut sans inconvénient et sans crainte de rendre l'eau mauvaise mettre dans un litre d'eau de Seine soit 40, soit 45, soit même 50 centigrammes. Nous ne recommandons pas, bien entendu, d'employer un excès de réactif puisqu'il serait dépensé en pure perte; nous voulons indiquer simplement que dans la pratique cette tolérance facilite l'opération.

Nous nous réservons de poursuivre nos études sur les eaux de citerne, lacs, mares, etc.

Disons maintenant un mot de l'action des anti-calcaires sur les matières organiques en dissolution dans l'eau. Il est probable qu'elle existe si nous en jugeons : 1° par la clarification qui se produit dans l'eau après que le dépôt de carbonate de chaux s'est amassé au fond des vases; 2° par la décoloration très appréciable de l'eau bleuie par l'indigo;

3° par la façon dont se conserve l'eau traitée par les anti-calcaires qui se putréfie beaucoup moins vite que l'eau témoin.

D'ailleurs, la présence seule de l'alun et du fer, même en petite quantité, permet d'affirmer que les matières organiques en dissolution sont précipitées avec le carbonate de chaux et l'alumine, mais nous n'avons pas encore pu faire d'analyses exactes pour démontrer le degré d'épuration au point de vue des matières organiques.

En résumé, l'usage des anti-calcaires nous semble absolument recommandable au point de vue hygiénique, et d'autant plus recommandable que l'eau a plus de crudité.

Reste à savoir si l'eau privée de sels calcaires est à recommander au point de vue de l'hygiène alimentaire. C'est là une grosse question qui a déjà reçu des solutions différentes et que nous ne sommes pas en mesure d'aborder; nous pensons cependant qn'une eau très légèrement alcaline, cuisant parfaitement les légumes et privée de microbes, ne doit pas être en fin de compte dangereuse à boire, d'autant que le titre hydrotimétrique n'est jamais réduit à zéro : il est abaissé à 4, 8, 11, etc., suivant la dose de réactifs employés et suivant la qualité initiale de l'eau, mais il reste toujours dans l'eau traitée assez de chaux pour les besoins de l'*organisme*. Bien des sources des plus recommandables n'ont pas un plus fort degré hydrotimétrique : d'ailleurs nous connaissons plusieurs personnes qui depuis deux ans se servent pour tous les usages domestiques et pour la boisson d'eau chimiquement épurée et qui n'ont pas à le regretter; les ouvriers de la Compagnie du Nord s'en servent aussi pour la boisson et les usages domestiques quand ils en ont à leur portée, c'est ce que nous lisons dans un intéressant rapport à la Société des ingénieurs, 1891, fait par M. Derennes, ingénieur chimiste de la Compagnie du chemin de fer du Nord.

Au problème de l'épuration de l'eau de boisson se lie intimement celui de la décantation et de la filtration; quelle que soit la substance qu'on ajoute à l'eau pour l'épurer, il se forme un précipité qui met un certain temps, non seulement à naître, mais surtout à s'amasser au fond du récipient et qu'il faut éliminer.

Cette étude est très intéressante au point de vue physique : la rapidité de la précipitation dépend non seulement de la forme du vase, mais surtout de la qualité de l'eau et de celle des réactifs. Dans certains cas il ne se produit qu'une teinte laiteuse ou opaline qui met très longtemps à disparaître; le précipité est ultra-pulvérulent; dans d'autres cas il est constitué par des grains relativement gros qui tombent vite au fond du vase; dans d'autres enfin, des grains moins volumineux s'accolent aux parois. Mais toujours la question de la décantation s'impose : elle est facile à résoudre s'il ne s'agit que d'un ballon ou d'un broc de 10 litres; en mettant dans ce broc l'anti-calcaire la veille au soir, on est sûr de recueillir le lendemain matin de l'eau parfaitement limpide, et il suffit de la décanter avec quelque précaution. On peut, pour plus de sécurité, la décanter et verser sur un filtre quelconque, à condition que ce filtre ne salisse pas l'eau.

Mais si l'on veut opérer en grand, la difficulté devient plus considérable : il faut alors de grands réservoirs, dont l'installation est coûteuse, qui demandent à être couverts, qui tiennent de la place et qui ont des inconvénients hygiéniques nombreux; l'eau s'y échauffe en été et se congèle en hiver.

Si donc on veut diminuer le volume des réservoirs, il faut trouver un moyen de hâter la précipitation du dépôt.

Le problème a été résolu par M. Maignen et par d'autres inventeurs, entre autres par MM. Gaillet et Huet.

Mais ce serait sortir de notre cadre que d'étudier la question à ce point de vue. Le jour où il sera bien démontré que notre conviction repose sur des bases sérieuses, c'est-à-dire qu'une bonne épuration chimique entraîne l'épuration bactériologique et fait d'une eau défectueuse une eau potable et sans microbes, MM. les ingénieurs trouveront facilement des procédés pratiques d'épuration, et la question d'épuration des eaux prendra l'importance qu'elle nous semble mériter; elle entrera alors facilement dans la pratique courante, non seulement pour la vie domestique, mais aussi et surtout pour l'usage de toute l'eau d'alimentation des villes dépourvues d'eau de source.

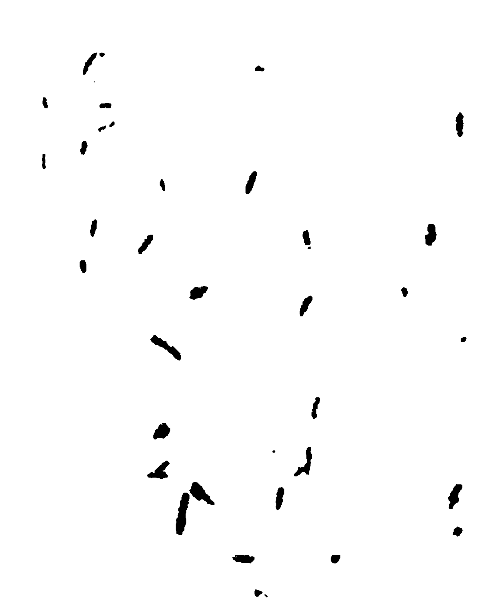


Fig 3

Grippe. Microbes des urines cultivées sur la pomme de terre (Colonie de 3 jours). Objectif 1/12 immers. homog (Leitz) Ocul. 1. Grossissement = 850 d



Fig 4.

Microbes provenant de l'ensemencement des streptocoques du sang d'une malade sur gélose glycér[illegible] Objectif apochr. 2mm 1. 25 apert (immers. hom[illegible]) Leitz Ocul compens N° 4, grossissement = 85[illegible]

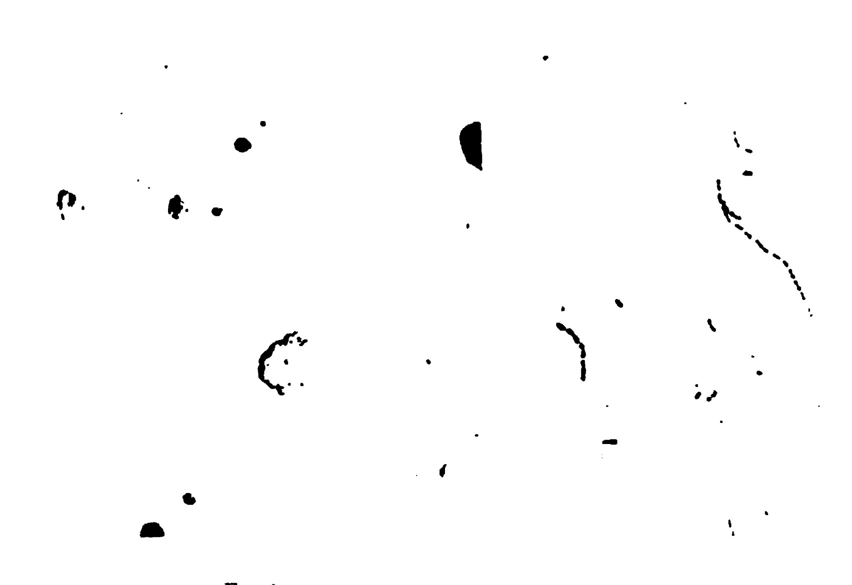


Fig 5

Colonies provenant de l'ensemencement des matières fécales sur gélatine peptonisée — Grossies 3 fois Éclairage légèrement oblique.

Fig. 6

Microbes provenant de l'ensemencement du suc p[illegible]naire dans le bouillon. Objectif 1/12 immers. h[illegible] (Leitz) Ocul. 1 Grossissement = 850 d

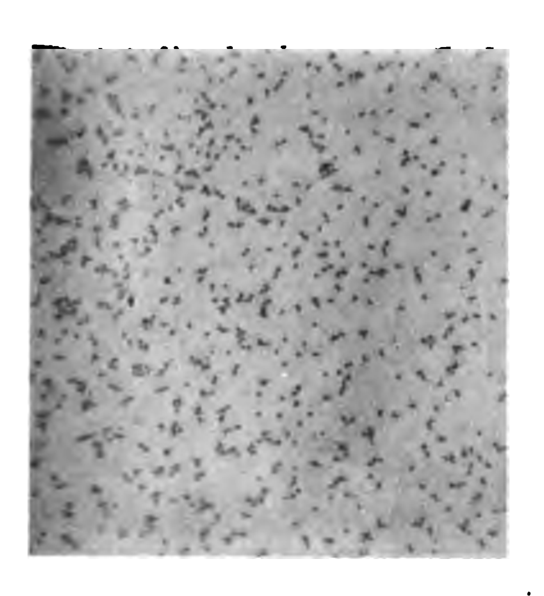


Fig. 1.
(Grippe) Microbes des urines cultivés sur gélatine peptonisée (Colonie agée de 12 jours) Objectif 1/12 immers. homog. (Leitz) Ocul. N° 1. Grossissement = 850 d.



Fig. 2
(Grippe) Colonies microbiennes pr... nant de l'ensemencement des urines ... la gélatine de bouillon de boeuf Grandeur naturelle.



Fig. 2
La même colonie grossie 3 fois

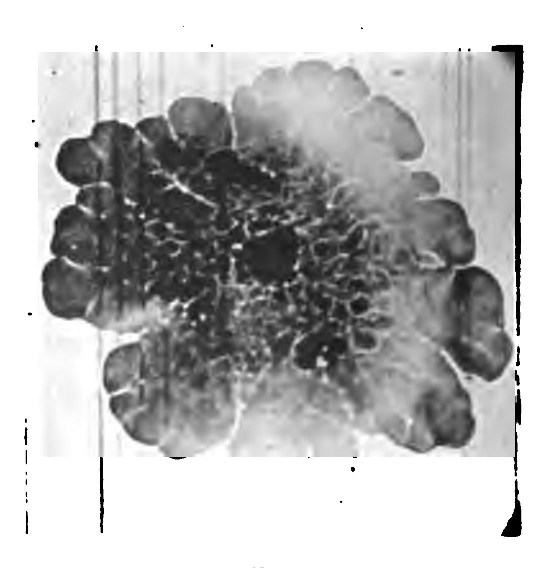


Fig. 2
La même colonie grossie 12 fois

G. Masson Editeur

II

NOUVELLES RECHERCHES

BACTÉRIOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTALES

RELATIVES A LA

PATHOGÉNIE DE LA GRIPPE (INFLUENZA)[1]

Par MM. **TEISSIER, G. ROUX** et **PITTION** (de Lyon)

PLANCHES VII ET VIII

CHAPITRE II

Ce chapitre sera exclusivement consacré à l'exposé des nombreuses expériences que nous avons réalisées depuis quinze mois pour arriver à *déterminer* le micro-organisme nouveau que nos recherches cliniques avaient mis en évidence, et pour en établir la valeur pathogénique. Nous diviserons ces expériences en trois catégories, suivant qu'elles visent plus spécialement ces trois points différents : 1° nature du micro-organisme ; 2° action pathogène, effets morbides réalisés par son inoculation ; 3° mode d'action du micro-organisme, influence de ses toxines.

I

Notre premier soin, en présence des faits cliniques relatés plus haut, et surtout des résultats en apparence disparates fournis par les cultures des différentes humeurs examinées

1. Voir ces *Archives*, numéro du mois de juillet.

(sang et urine), fut de recourir immédiatement à une série d'inoculations intra-veineuses chez le lapin, pour isoler d'abord et mieux établir ensuite l'identité des micro-organismes cultivés, enfin pour en déterminer les rapports.

Nous inoculâmes donc, le même jour, comparativement dans la veine auriculaire de deux lapins : d'un côté *une culture pure du diplobacille* provenant des urines de la malade de l'Obs. I (voir page 431) et de l'autre une *culture pure de streptocoque* provenant du sang de la malade de l'Obs. II.

Voici l'exposé détaillé de ces deux premières expériences :

Expérience I. — Lapin noir tacheté de blanc du poids de 1^{kil},880. Le lapin est inoculé par *voie intra-veineuse* le 2 avril au matin avec 1 cc. d'une culture pure, dans du bouillon de bœuf, du *diplobacille* retiré des urines de la malade du n° 6 (salle des 3es femmes). (Obs. I de ce mémoire.) Le thermomètre avant l'injection marque 39°,8 (température rectale).

Le même soir la température s'élève à 41°,4 ; et dès le lendemain on constate de la raideur marquée du train postérieur avec une grande irrégularité de la respiration : 84 inspirations par minute. Le 4, il y a un peu d'amélioration, mais l'animal éprouve encore de la peine à se traîner sur ses pattes de derrière. Il commence à manger.

Le 5, réélévation de la température et perte de l'appétit.

Du 6 au 13 la température reste toujours élevée, oscillant entre 40 et 41° ; toutefois, elle tend à s'abaisser les deux derniers jours. La mort arrive d'ailleurs le 12 avec quelques accidents nerveux et de rares convulsions. (Tracé I.)

L'autopsie faite le 13 avril révèle les particularités suivantes : la rate est volumineuse ; le cœur est gros (10^{gr},50). Les reins sont aussi augmentés de volume ; ils pèsent 7^{gr},50 chaque et mesurent 3^{cc},3 ; la capsule n'est pas adhérente ; la substance corticale est très pâle. — Pas trace de péritonite, bien que le 5 avril on ait fait à ce lapin une ponction de la vessie.

Résultats des ensemencements. — Le 4 et le 6 avril, pendant la vie de l'animal, on avait ensemencé le sang dans du bouillon de bœuf peptonisé : ces ensemencements n'avaient pas donné de résultats ; sauf celui du 6 avril qui donna tardivement naissance à une culture d'éléments en streptocoques.

Par contre, le jour de l'autopsie, *le sang du cœur* recueilli par ponction du ventricule avec une pipette stérilisée, et ense-

mencé dans du bouillon, donne des résultats positifs remarquables. Dès le lendemain tous les tubes sont troubles, et dès le 15 avril on peut constater au microscope dans le bouillon ensemencé de longues chaînettes, immobiles, flexueuses, formées d'éléments ressemblant à ceux qui constituaient les chaînettes observées dans le sang de la malade du n° 24 (Obs. II de ce mémoire) ou aux éléments en streptocoques développés tardivement dans le bouillon ensemencé le 6 avril avec le sang de l'animal vivant.

Le même jour (13 avril), on avait ensemencé simultanément des tubes de bouillon, avec l'urine et le sang de la rate, recueillis à l'autopsie soit dans le bassinet, soit dans le parenchyme splénique avec toutes les précautions antiseptiques.

Le 15, tous les tubes sont fertiles ; le bouillon ensemencé avec l'*urine* contient *une culture pure de diplobacilles* composé d'articles très courts, mais ayant tous les caractères généraux de mobilité et de coloration que nous avons signalés pour les diplobacilles extraits de la vessie des malades. Ensemencés en tubes d'Esmarch, les diplobacilles ont fourni des colonies identiques à celles que nous avons préalablement décrites (voir les planches I et II). Le sang de la rate ensemencé sur agar de touraillon a donné en vingt-quatre heures une magnifique culture blanche et transparente sur toute l'étendue de la surface de strie.

Résumé. — Un lapin inoculé dans la veine marginale de l'oreille avec 1 cc. de culture pure de diplobacille est mort au bout de onze jours : ce même diplobacille a été retrouvé dans son urine, mais le sang ensemencé pendant la vie et à l'autopsie a donné à deux reprises des cultures d'éléments d'aspect différent, groupés les deux fois en streptocoques et de la même manière.

Expérience II. — Lapin gris tacheté de blanc, du poids de 2kil,130. Ce lapin est inoculé le 2 avril au matin par injection dans la veine auriculaire de 1 cc. de bouillon de bœuf ensemencé avec le sang de la malade n° 24 (Obs. II du mémoire). Au moment de l'injection la température rectale est de 39°,8. Quelques heures après elle n'est plus que de 39°,5.

Le 6 au matin, le thermomètre marque 40°,1 et la respiration est

à 140 inspirations par minute ; l'animal continue cependant à bien manger.

De 40° au matin la température descend à 39 pour remonter le même soir à 40. A partir de ce moment, l'état général continuant à rester bon, on néglige de prendre la température, et l'animal est abandonné à lui-même. Toutefois, il continue à maigrir d'une façon progressive. Le 17 mai suivant on constate qu'il est notablement amaigri : il ne pèse plus que 1,820 grammes. Ce même jour il est pris de phénomènes nerveux, de vertige principalement, avec quelques rares convulsions, et il succombe assez brusquement. (Tracé II.)

Résultat des ensemencements. — Comme dans l'expérience précédente, on recueille avec toutes les précautions d'usage le sang du cœur et l'urine, à l'aide d'une pipette stérilisée, et on ensemence dans du bouillon. Ces ensemencements, faits le 17 mai, sont seulement fertiles pour ceux qui concernent l'urine, et le 20 mai on constate, dans le bouillon, des diplobacilles formés d'articles très allongés et présentant des mouvements très vifs de translation et de rotation sur eux-mêmes avec les caractères de culture et de coloration signalés pour la diplobactérie déjà décrite.

En résumé : le lapin inoculé avec une culture pure *de streptocoque,* n'a fourni aucun élément de même forme par ensemencement du sang (probablement à cause de la longue survie) ; par contre on retrouve dans son urine, le jour de la mort, la même *diplobactérie* qui a été rencontrée dans l'urine du lapin précédent inoculé avec une culture pure de diplobacille.

Ces deux premiers faits, il faut l'avouer, étaient bien dignes d'attirer l'attention ; car, si nous n'étions pas victimes d'un vice d'expérimentation ou d'une erreur résultant de l'impureté de nos cultures, ces résultats bien inattendus qui consistaient à *reproduire la forme streptococcienne en injectant la forme diplobacillaire et inversement,* devaient nous conduire, sinon à admettre l'identité des deux éléments et leur transformation suivant leurs milieux de culture, tout au moins à soupçonner entre ces divers éléments des rapports spéciaux qu'il devenait intéressant de chercher à élucider ; d'autant mieux qu'une troisième expérience faite à peu près simultanément nous avait donné des résultats identiques.

EXPÉRIENCE III. — Lapin jaune pesant 1,700 grammes, inoculé le 7 avril au matin dans la veine auriculaire avec 1cc. de bouillon de bœuf ensemencé avec le diptobacille provenant de l'urine de la malade n° 5 (Obs. III du mémoire). Les premiers effets de l'inoculation sont analogues à ceux de l'Expérience I et les courbes thermométriques ont une certaine ressemblance : élevation d'un degré et demi sitôt après l'injection, persistance de la surélévation de la température pendant quarante-huit heures, puis abaissement de la courbe et rechute. Toutefois dans ce dernier cas, à partir du neuvième jour l'animal paraît mieux portant et tout porte à croire qu'il survivra. (Tracé III.)

Tout l'intérêt de l'Observation porte sur la seconde partie de l'expérience.

Le 26 mai en effet, cet animal est inoculé à nouveau avec 3 ᶜ de bouillon de culture de diptobacille encapsulé provenant des urines de la malade n° 5. Au moment de l'inoculation la température rectale est de 39,7 : mais brusquement, et cela dès les premières heures qui suivirent l'inoculation, le thermomètre tombe à 37° pour se relever brusquement et gagner ensuite progressivement les chiffres de 40 et 41 degrés et le neuvième jour jusqu'à 41°5, température que marquait le thermomètre au moment de la mort (Tracé IV).

Résultats des ensemencements. — Le 1er mai : l'oreille droite de ce lapin étant très inflammée au point d'inoculation, on recueille du sang à ce niveau avec toutes les précautions antiseptiques voulues, et on ensemence dans du bouillon de bœuf ; cinq jours après, les tubes ensemencés sont fertiles, et on constate dans ce bouillon la présence de chaînettes de streptocoques.

A l'autopsie, qui permet de relever une hypertrophie sensible du foie (98 grammes) et une augmentation marquée des reins qui paraissent franchement œdémateux, on fait un ensemencement du sang du cœur et des urines recueillies par ponction avec une pipette stérilisée. — *Le bouillon ensemencé avec le sang du cœur donne une culture pure d'éléments groupés en streptocoques; le bouillon ensemencé avec l'urine, une culture pure de diplobacilles.*

La première objection que nous devions nous faire en présence de pareils résultats, c'est que nous avions affaire très probablement à des cultures impures et que nous injections simultanément les deux éléments : le streptocoque qui

se développerait plus aisément dans le sang et le diplobacille qui aurait pour l'urine une affinité toute spéciale. Nous pensions bien un peu que cette objection était plus apparente que réelle, car nos cultures avaient été examinées avec le plus grand soin avant l'inoculation, et nous n'y avions reconnu qu'un seul élément. Malgré cela il importait de refaire ces expériences dans des conditions plus rigoureuses encore si possible. C'est dans ce but, qu'après avoir ensemencé une culture pure de diplobacille sur la pomme de terre, nous sommes repartis de cette culture pour faire des tubes d'Esmarch, et, après avoir constaté sur gélatine la présence d'une seule espèce de colonie et dans ces colonies l'existence d'une seule espèce de microbe, le *diplobacille*, nous avons reconstitué avec ces éléments toutes les cultures sur agar, gélatine, pomme de terre, etc.; puis, après avoir constaté que les caractères de ces cultures étaient absolument identiques à ceux des cultures de la première série, nous avons ensemencé, avec les nouvelles colonies de la pomme de terre, du bouillon de bœuf, qui nous a servi à inoculer une nouvelle catégorie d'animaux : les résultats de cette nouvelle série d'expériences ont été identiques à ceux que nous avons rapportés plus haut, ainsi qu'en témoigne l'expérience suivante que nous retenons au milieu de toutes celles que nous avons réalisées et qui permet de saisir en quelque sorte le comment de cette évolution si remarquable.

EXPÉRIENCE XI. — Lapin gris de 2^{kil},200 inoculé le 10 mai au matin dans la veine auriculaire avec 2cc. de culture de bouillon de bœuf ensemencé avec une culture sur pomme de terre (2e série) du diplobacille provenant des urines de la malade n° 5, Montazet (Obs. III du mémoire). Température au moment de l'inoculation 38°,8. Le soir le lapin ne paraît pas très souffrant, mais il mange peu. Température 39°,8. Le 11 mai, température 39°,5, l'animal mange très peu, est pelotonné en boule, et succombe rapidement dans le coma.

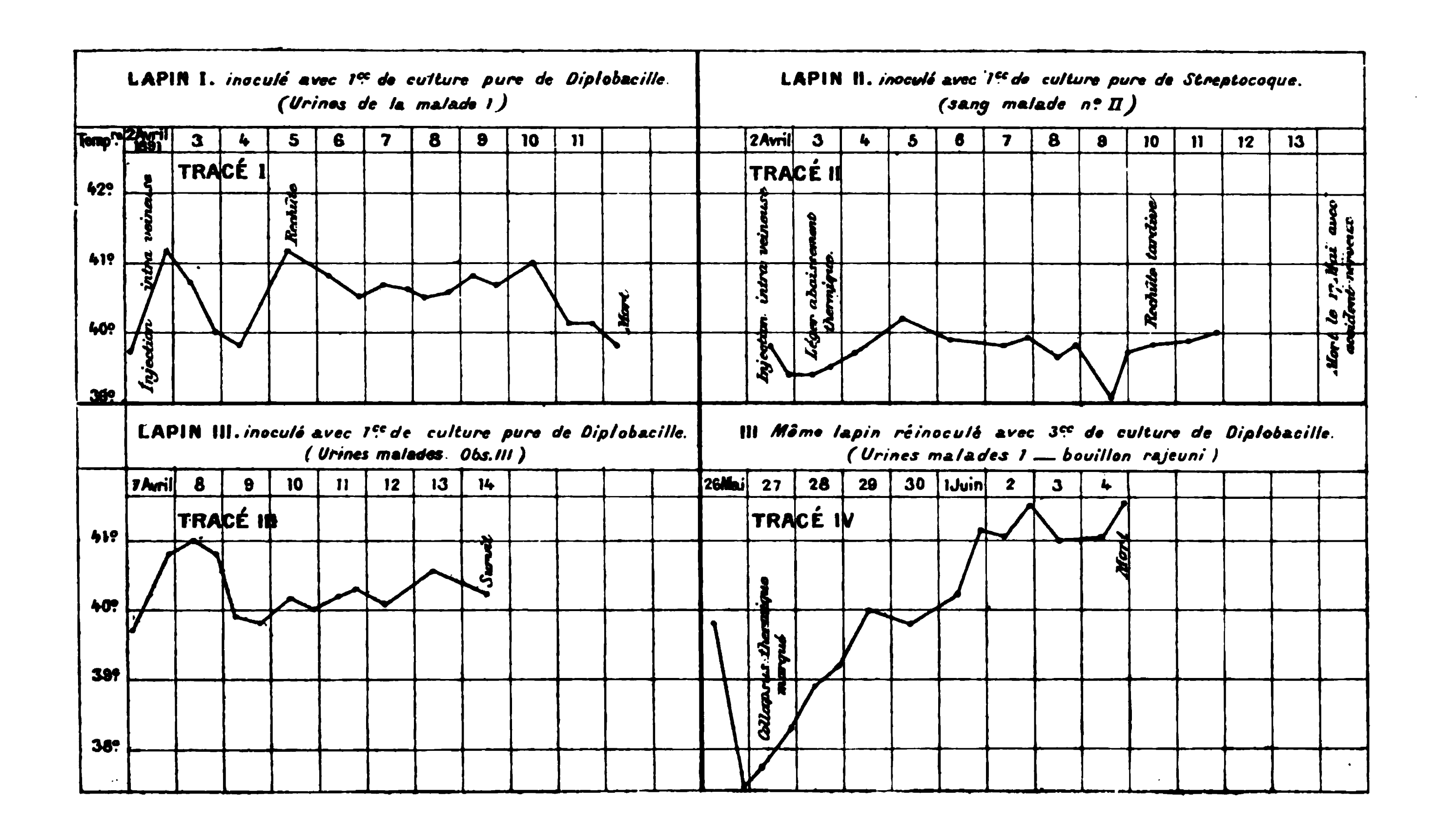
L'autopsie est pratiquée le 12 au matin: le lobe inférieur du poumon droit est atélectasié et présente de petites ecchymoses sous-pleurales: le rein est volumineux, sa substance médullaire œdémateuse tranche par une couleur rose intense sur la corticale qui est brun foncé : il pèse 8 grammes. M. Roux fait lui-même avec toutes les précautions l'ensemencement du sang du cœur et de l'urine recueillie par ponction aseptique

dans la vessie pleine ; le lendemain, *tous les tubes sont troubles :* ceux des urines renferment le diplobacille typique ; quant au bouillon ensemencé avec le sang du cœur, on note des chaînettes de quatre à cinq éléments manifestement allongés et ressemblant aux diplobacilles encapsulés et d'autres chaînettes plus longues formées d'éléments arrondis (streptocoques ?).

L'hypothèse d'une intimité étroite entre les deux éléments (forme diplobacillaire et forme streptococcienne) isolés chez nos grippés devenait donc de plus en plus vraisemblable ; il était naturel de se demander si même il ne s'agissait pas de mutations successives commandées par l'influence du milieu de développement? C'est ce que nous avons cherché à vérifier en étudiant soigneusement les changements survenus dans la forme et le groupement de ces éléments dans les divers milieux de culture. Déjà nous avions constaté, lors de nos examens bactériologiques chez le malade, que les éléments en streptocoques retirés du sang (Obs. IV de ce mémoire) et ensemencés dans l'urine de la même malade, urine trouvée préalablement stérile, avaient donné une culture pure de diplobacilles encapsulés, semblables à ceux que nous avions isolés dans les urines d'un certain nombre de nos grippés (voir p. 436). Nous avions noté aussi, dans notre observation II, que les éléments en streptocoques retirés du sang et ensemencés sur gélatine avaient donné des colonies composées exclusivement d'éléments diplobacillaires. Mais nous n'avions pu saisir encore la raison de ces changements insolites, qui nous avaient paru pleins d'intérêt sans doute, mais que nous n'osions affirmer encore, redoutant toujours que quelque faute expérimentale, difficile à mettre en évidence, n'ait impressionné ces résultats.

L'expérience suivante, réalisée simultanément par MM. Gabriel Roux et Pittion, dans leur cabinet personnel au laboratoire de la clinique médicale (service de M. le professeur Bondet) et avec des résultats absolument concordants, a beaucoup contribué à entraîner notre conviction :

Expérience. — Le 9 mai 1892, du bouillon ensemencé avec les éléments en streptocoques recueillis aseptiquement dans le sang de cœur


LAPIN I. inoculé avec 1cc de culture pure de Diplobacille.
(Urines de la malade I)
Tempre
2 Avril 1891
3
4
5
6
7
8
9
10
11
TRACÉ I
42°
41°
40°
39°
Injection intra veineuse
Rechûte
Mort
LAPIN II. inoculé avec 1cc de culture pure de Streptocoque.
(sang malade n° II)
2 Avril
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
TRACÉ II
Injection intra veineuse
Léger abaissement thermique.
Rechûte tardive
Mort le 17 Mai avec accidents nerveux
LAPIN III. inoculé avec 1cc de culture pure de Diplobacille.
(Urines malades. Obs. III)
7 Avril
8
9
10
11
12
13
14
TRACÉ III
41°
40°
39°
38°
Survit
III Même lapin réinoculé avec 3cc de culture de Diplobacille.
(Urines malades I — bouillon rajeuni)
26 Mai
27
28
29
30
1 Juin
2
3
4
TRACÉ IV
Collapsus thermique marqué
Mort

d'un de nos lapins (inoculé avec une culture pure de diplobacille, puisé chez une malade atteinte de grippe, et contenant ces mêmes éléments en culture pure) est ensemencé sur gélatine en strie. Le 15 mai, on commence à apercevoir de chaque côté de la ligne de strie de petites colonies punctiformes, espacées les unes des autres et de coloration blanchâtre: ces colonies sont constituées au microscope par des éléments en diplobacilles extrêmement courts et quelques chaînettes très courtes aussi et composées de trois ou quatre articles au maximum.

Le 18 mai, une de ces petites colonies est ensemencée en strie sur gélose.

Le 23 mai, on observe dans la profondeur de la strie une série de petites colonies blanches arrondies qui s'étendent des deux côtés de cette ligne et sur son prolongement. Ces colonies, examinées au microscope, semblent constituées par des éléments représentant des amas de cocci.

Le 27 mai, ces cocci sont ensemencés dans du bouillon. Le 29, ce bouillon est fertile et on y observe de belles chaînettes longues de streptocoques.

En résumé, voici une double expérience réalisée parallèlement par deux observateurs qui ne se communiquent pas les résultats de leurs recherches : ils partent tous deux de la même culture (une culture pure de micro-organismes *groupés en streptocoques* et provenant du sang du cœur d'un lapin inoculé avec les organismes de la grippe) et ils notent expressément le passage de ces éléments en streptocoques par la *forme diplobacillaire*, puis par la forme *staphylococcienne* suivant le milieu des cultures faites *in vitro*, et sans passage par l'animal, enfin le retour à la forme streptococcienne par réensemencement final de la forme staphylococcienne dans du bouillon.

Devant la nouveauté de pareils résultats on comprendra sans peine que nous soyons restés dans la plus grande réserve. Et cependant, comment nier la valeur des faits expérimentaux ci-dessus, d'autant mieux que ces faits concordent absolument avec ce que nous avons noté en clinique et nous en fournissent une explication toute naturelle. Pour nous, la démonstration serait complète si nous avions pu remonter *in vitro* aussi de la forme diplobacillaire à la forme streptococcienne, comme nous sommes passés de la forme streptococcienne à la forme diplobacillaire. Quelques tentatives ont déjà été faites dans cette voie, mais sans résultat très précis; nous pouvons

dire cependant qu'ayant ensemencé des éléments en diplobacilles sur *sérum gélatinisé*, nous avons vu ces éléments se grouper nettement en chaînettes de 4 à 5 articles.

Ainsi toutes les apparences sont bien en faveur de cette hypothèse vers laquelle nous inclinons maintenant, que ces formes d'aspect différent ne seraient autre chose que des phases d'évolution différentes ou mieux *des façons de groupements différents du même micro-organisme, suivant la période de la maladie, ou mieux le milieu organique où on les observe :* la forme streptococcienne s'observerait particulièrement dans le sang, la forme diplobacillaire dans les urines.

Il ne faudrait pas aller cependant jusqu'à admettre que ces deux formes ne puissent s'observer en dehors de leur milieu favori de développement : nous avons vu d'ailleurs en clinique que dans les deux dernières poussées de grippe, nous avons retrouvé plusieurs fois les deux formes associées dans le sang et dans les urines, et même dans une même colonie en tube d'Esmarch (Obs. V et VI, p. 440 et 441). Nous avons noté les mêmes faits dans nos recherches sur les animaux, ainsi qu'en témoigne l'expérience suivante dont les résultats sont absolument analogues à ceux de l'expérience XI publiés plus haut.

Expérience IV. — Lapin noir et blanc de 1kil,900 inoculé le 26 avril au matin avec 3 cc. de bouillon contenant une culture pure de diplobacille encapsulé provenant des urines (n° 6 des 3es femmes) et recueilli le 26 mars 1891. Température rectale au moment de l'inoculation : 39°,8; le soir, 39°,9. Au bout de trois jours l'animal se remet à manger, et, la température étant revenue à la normale, il est abandonné à lui-même.

Le 28 juillet, le même lapin est réinoculé avec 3 cc. de bouillon ensemencé le 26 avec du bouillon provenant d'une culture sur pomme de terre : la température au moment de l'inoculation est de 39°,9. Le 29 au matin le thermomètre accuse une *hypothermie* marquée (37°,7), l'animal est malade, il a de la diarrhée glaireuse et une faiblesse marquée du train postérieur. Le 31, le sang de l'animal vivant est ensemencé; le 1er août, le bouillon est fertile : *on y trouve des diplobacilles nets et simultanément quelques chaînettes courtes de streptocoques.*

Malgré que l'animal ait présenté cette grande hypothermie, de la rectite glaireuse, de la paraplégie (accidents auxquels nos autres animaux ont généralement succombé), celui-ci a survécu : son tracé de température est tout à fait instructif. (Tracé V.)

Ainsi l'expérimentation se trouve confirmer de point en point les observations de la clinique : les deux éléments que nous avons rencontrés, soit dans le sang, soit dans les urines des grippés, inoculés aux animaux, se développent dans les mêmes milieux : le diplobacille dans l'urine, les éléments en streptocoques dans le sang ; plus rarement les deux éléments se développent côte à côte. En tous cas, ils semblent bien n'être autre chose que le résultat d'un groupement différent d'*un même élément type* : *le diplobacille ;* les éléments groupés en chaînettes ne seraient que des *strepto-bacilles ;* toutes les expériences que nous venons de rapporter semblent le prouver surabondamment.

De même les faits que nous allons exposer dans le paragraphe suivant et qui montrent que ces deux éléments ont une même action pathogène.

II

Dans une note communiquée le 28 mai 1892 à l'Académie des sciences, nous avons relaté les principaux effets morbides provoqués chez le lapin à la suite de l'injection intra-veineuse de ces différentes modalités de la diplobactérie grippale. Nous avons apporté les résultats de trente expériences, que nous avons groupées en trois classes : 1° inoculations avec des diplobacilles en culture pure ; 2° inoculations avec le streptobacille ; 3° inoculations avec du bouillon ensemencé avec une culture sporifère de la pomme de terre. Nous conserverons ici la même division :

1° *Effets pathogènes de la diplobactérie cultivée dans du bouillon de bœuf peptonisé.* — Nous les avons résumés de la façon suivante dans cette note à l'Académie : « Après une injection de 1 cc. à 3 cc. de bouillon dans la veine auriculaire, se produit rapidement une élévation sensible de la température avec phénomènes nerveux prononcés (anhélation, parésie du train postérieur, parfois du vertige, rarement des convulsions).

« Au bout de trente-six à quarante-huit heures, le thermomètre, qui était monté à 41° environ, redescend à 38°,5 ou

39° pour monter bientôt d'une façon progressive à un taux plus élevé, et restant tel jusqu'à la mort, qui arrive en général au milieu des convulsions, dans l'asthénie et avec un amaigrissement extrême vers le douzième ou le quinzième jour.

« Les résultats de l'autopsie ont toujours été identiques : reins volumineux et congestionnés, parfois œdémateux, souvent blancs et dégénérés avec des lésions des épithéliums démontrées par l'examen histologique.

« Dix-huit lapins ont été inoculés dans ces conditions; dix sont morts du dixième au onzième jour; trois qui avaient survécu à la suite d'une première injection sont morts après une seconde inoculation faite avec des cultures peu virulentes; six sujets ont survécu. »

Nous donnons plus haut l'observation d'un animal succombant le onzième jour de l'inoculation (Exp. I) et d'un second lapin mourant seulement à la suite de la deuxième inoculation (Exp. III). Pour ne pas étendre démesurément ce mémoire, nous rapporterons ici seulement l'observation d'un animal ayant survécu à l'inoculation d'une culture simple non sporifère du diplobacille.

Expérience XXII. — Lapin de 1^{kil},510 inoculé le 17 juin au matin avec 6 cc. de bouillon de bœuf ensemencé le 5 juin avec une culture de diplobacille dans le bouillon (culture peu virulente). Température au moment de l'inoculation, 39°,4. Le même soir, à 5 heures, le thermomètre marque 41°,1.

Le 18 juin : temp. mat. 41°. Le soir, le thermomètre marque encore 41°,1; l'animal reste immobile dans un coin du laboratoire, anhélant, pelotonné sur lui-même, ayant de la peine à se mouvoir sur ses pattes de derrière, ne mangeant pas.

Dès le lendemain (19 juin), la température s'abaisse (39°,9 le matin). Le 20, retour à la température d'avant l'inoculation (39°,5), l'animal se meut et commence à manger.

Le lendemain 21, légère rechute; température à 40°,2; à partir de ce moment, la température reste à un taux à peu près uniforme variant de 39°,8 à 40°,2; cela pendant six jours, après quoi elle descend progressivement jusqu'à 39°,2 (30 juin), époque à laquelle l'animal semble revenu à la santé. Il a cependant perdu un peu de poids (1^{kil},400). Voici d'ailleurs la courbe thermométrique qui le concerne. (Tracé VI.)

2° *Effets pathogènes des streptobacilles recueillis dans le*

sang des grippés et cultivés dans du bouillon de bœuf peptonisé. — Six lapins ont été inoculés dans ces conditions, *six sont morts;* les effets pathogènes ont peut-être été moins rapides que dans les cas précédents où la température s'élevait presque immédiatement après l'inoculation. Mais les accidents ont été peut-être plus accentués tout en conservant les mêmes caractères.

L'expérience II, relatée au début de ce mémoire, donne déjà une idée des accidents produits en pareille circonstance; nous y ajouterons les deux observations suivantes qui nous paraissent plus particulièrement dignes d'intérêt :

Expérience XII. — Lapin noir de 2kil,020, inoculé le 22 mai au matin avec 2 cc. de bouillon rajeuni contenant des éléments en streptocoques provenant du sang du cœur d'un lapin (lapin III inoc. avec streptobacille de la malade Obs. III). Température au moment de l'inoculation, 40°. Dès le soir, 40°,8; l'animal ne mange pas.

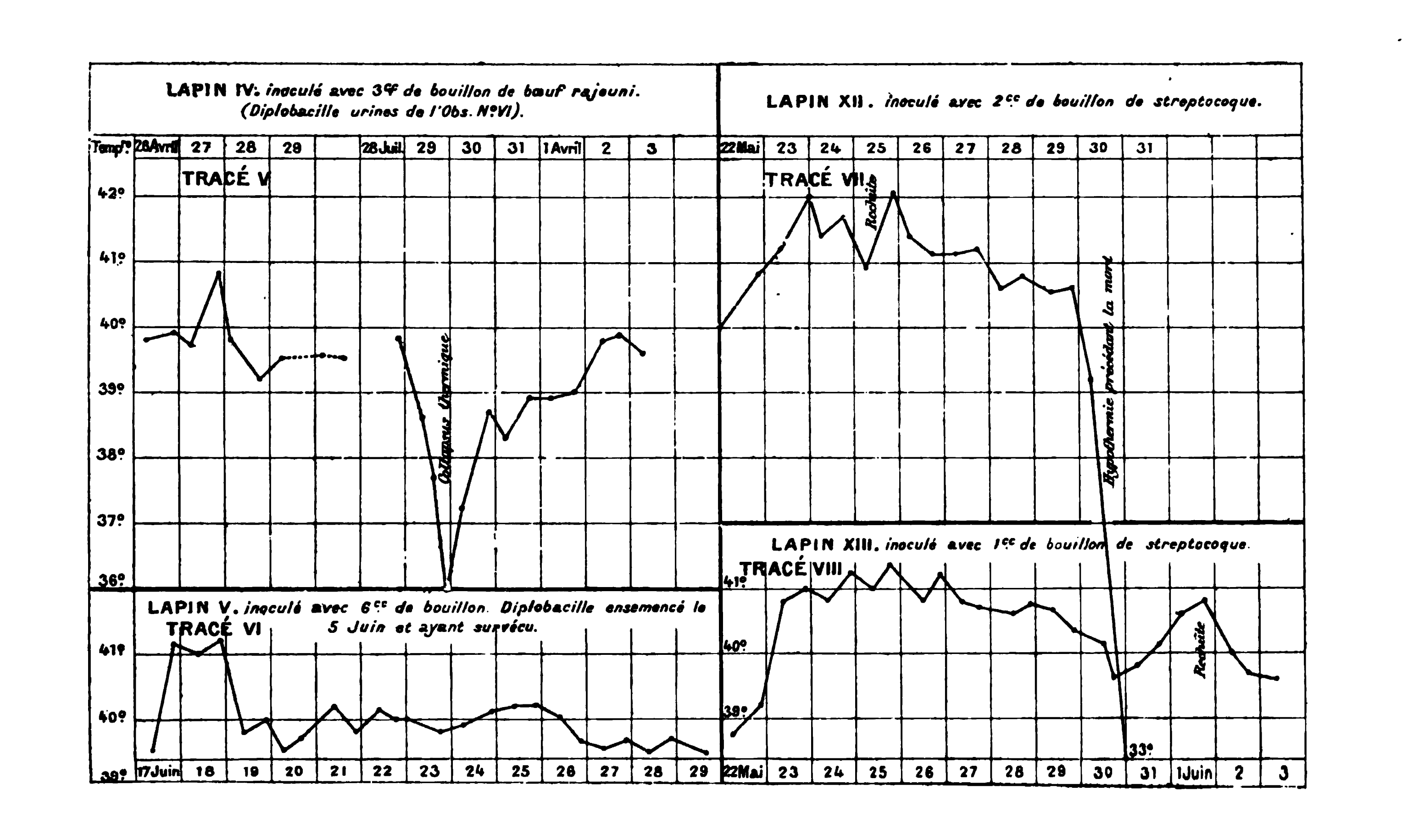
Le 23 mai au matin, température de 41°,2 et le soir de 42°. Le 25, la température s'abaisse le matin à 40°,9; mais, dès le soir, elle remonte à 42°,1 pour décroître progressivement jusqu'à 40°,5 (le 28 au matin). Le soir, retour à 40°,7; l'animal est essoufflé et ronfle, il mange très peu. Le lendemain 29, tout le train postérieur est parésié; l'animal a du vertige; il est entraîné à gauche et ne peut remonter seul dans sa cage.

Le 30, à 11 heures du matin, ce lapin est mourant, sa température est tombée à 33°, il a de la diarrhée, des convulsions ou mieux des secousses dans tout le train postérieur : celles-ci cependant dominent dans le côté droit. Les pupilles sont très dilatées, le cœur bat, 132 pulsations à la seconde, il y a 26 respirations par minute. Le vertige est extrêmement prononcé.

Mort à midi au milieu des convulsions : *le poids est tombé à* 1kil,650. L'autopsie permet de reconnaître un léger épanchement péricardique, la rate n'est pas augmentée de volume; les poumons ont à peu près leur aspect normal; le rein droit est très pâle, la substance corticale est absolument blanche; les reins pèsent 7 grammes chaque. Le sang du cœur ensemencé à l'autopsie dans du bouillon de bœuf est fertile le 1er juin et montre de belles chaînettes en streptocoques analogues à celles du bouillon inoculé; les urines étaient stériles. (Tracé VII.)

Expérience XIII. — Lapin gris pesant 1kil,500 inoculé avec 1 cc. du même bouillon que le lapin précédent n° XII. Température avant l'inoculation, 38°,8.

Le 22 mai, soir de l'inoculation, le thermomètre marque 39°,3. Le


LAPIN IV: inoculé avec 3cc de bouillon de bœuf rajeuni.
(Diplobacille urines de l'Obs. N°VI).
TRACÉ V
Temp.re
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
26 Avril
27
28
29
28 Juil.
29
30
31
1 Avril
2
3
Collapsus thermique
LAPIN V. inoculé avec 6cc de bouillon. Diplobacille ensemencé le 5 Juin et ayant survécu.
TRACÉ VI
41°
40°
39°
17 Juin
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
LAPIN XII. inoculé avec 2cc de bouillon de streptocoque.
TRACÉ VII
22 Mai
23
24
25
26
27
28
29
30
31
Rechute
Hypothermie précédant la mort
LAPIN XIII. inoculé avec 1cc de bouillon de streptocoque.
TRACÉ VIII
41°
40°
39°
33°
22 Mai
23
24
25
26
27
28
29
30
31
1 Juin
2
3
Rechute

lendemain matin, 23 mai, il est à 40°,7 et l'animal ne mange pas; le soir, 41°. Le thermomètre se maintient ainsi à une température très élevée variant de 40°,8 à 41°,3 pendant cinq jours; puis il s'abaisse régulièrement pour tomber le 30 mai à 39°,6. On pouvait croire que la défervescence allait être complète; mais, dès le lendemain, il se produit une rechute bien nette qui fait monter le thermomètre à 40°,8 le 1er juin. Trois jours après, le lapin qui, durant tout ce temps, était resté immobile, pelotonné sur lui-même et mangeant peu, meurt dans un grand état d'amaigrissement (poids 1kil,020) et au milieu de convulsions. *L'animal a perdu ainsi en 8 jours presque le tiers de son poids.*

Il faut noter encore l'existence de phénomènes nerveux importants : le 1er juin, le lapin avait une parésie marquée de la jambe gauche; le 2, la patte droite était en contracture; le 5, apparaissent les convulsions qui précèdent la mort.

3° *Effets pathogènes dus aux injections intra-veineuses de bouillon de diplobacilles ensemencé avec les cultures sporifères sur pomme de terre.* Ici les effets sont particulièrement violents; ils se développent souvent avec une rapidité quasi foudroyante et dans leur maximum d'intensité. « L'animal succombe généralement dans un laps de temps variant de quelques heures à deux ou trois jours. A la première ascension thermique succède très brusquement une *hypothermie* très prononcée, parfois de 4°; l'animal peut mourir alors dans ce *collapsus thermique*. D'autres fois la température se relève; l'hyperthermie s'accuse d'une façon rapidement progressive; l'animal a de la diarrhée, du vertige, de la parésie du train postérieur, souvent des convulsions, et la mort survient. »

Six lapins ont été inoculés de cette façon; parmi eux, un seul a survécu, c'est celui de l'expérience IV exposée plus haut et sur lequel nous ne reviendrons pas. Nous nous contenterons de relater, ici, à titre d'exemple, deux expériences reproduisant en quelque sorte les allures schématiques de l'infection réalisée avec ces cultures plus particulièrement virulentes.

Expérience VII. — Lapin jaune de 2kil,100 inoculé le 4 mai au matin avec bouillon ensemencé avec culture sporifère de la pomme de terre (urines de l'Obs. I). La température avant l'injection est de 39°,1. Cinq heures après l'inoculation, le thermomètre est tombé à 37°,7 et l'animal présente un grand abattement avec de l'essoufflement; il ne mange pas.

Le 5 mai, la température se relève un peu, 38°,4 le matin; 39°,5 le soir. Mais, le 8 mai au matin, le thermomètre est retombé à 36°,5, l'animal ne mange pas et il meurt à midi dans des convulsions d'apparence rythmée et plus marquées à gauche.

Les examens bactériologiques provenant de cultures faites au moment de l'autopsie (le 6 mai) sont particulièrement intéressantes. Le 8 mai au matin, on constate que le bouillon ensemencé avec le sang du cœur renferme des amas d'éléments groupés en streptocoques et en même temps des éléments diplobacillaires. Le bouillon ensemencé avec l'urine ne contient que des diplobacilles.

Ce bouillon ensemencé sur sérum gélatinisé donne une culture blanchâtre peu proéminente, s'étendant seulement en surface. Au microscope, les micro-organismes composant la culture paraissent encapsulés et formés de diplobacilles allongés, dont quelques-uns placés bout à bout forment des chaînettes de 4 à 5 éléments.

De plus, le sang de ce lapin est *inoculé le même jour dans le péritoine* d'un lapin blanc de 1^{kil},900 à la dose de 1 cc. sans grand malaise et sans élévation marquée de la température (un degré environ), l'animal se met à maigrir progressivement et succombe le 5 juin suivant sans symptôme bien marqué, mais ayant perdu 840 grammes, presque la moitié de son poids.

Expérience VIII. — Lapin gris jaunâtre de 2^{kil},400, inoculé le 4 mai 1891 avec 2 cc. de bouillon ensemencé avec culture sporifère sur la pomme de terre, du diplobacille provenant des urines de la malade (obs. III). La température avant l'inoculation est de 39°,4. Le soir même, le thermomètre est tombé à 37°.

Le 5 mai au matin, il est encore de 36°,7 et l'animal ne mange pas. Le soir, il remonte à 39°,5. Le 6, l'animal a le train de derrière lourd et la jambe gauche traînante; il continue à ne pas manger.

Le 7, la température redescend à 38° le matin; le soir, hypothermie marquée (35°). Il meurt le lendemain matin avec 34°,5.

Nous reproduisons les courbes thermométriques de ces deux lapins, courbes presque absolument comparables. (Tracés VIII et IX.)

Jusqu'ici nous n'avons parlé que d'inoculations intra-veineuses. Nous avons indiqué cependant à propos de l'expérience VII que le sang de l'animal inoculé injecté dans le péritoine avait produit des effets pathogènes marqués et avait entraîné la mort. Ceci nous conduit à parler des voies d'introduction dans l'organisme autres que la voie veineuse et à montrer que les *effets pathogènes réalisés chez l'animal sont indépendants de la voie d'introduction*, ainsi que le prouvent

les deux expériences ci-dessous où il s'agit, d'une part, d'introduction intra-pleurale et, de l'autre, d'injection dans le tissu cellulaire.

EXPÉRIENCE XVI. — Lapin gris noir de 2kil,300 inoculé dans la plèvre avec 1 cc. de culture de bouillon de bœuf ensemencé avec le sang du cœur du lapin nº XII et datant du 30 mai. L'inoculation est faite le 3 juin au matin; le thermomètre avant l'injection marque 39°,4. Le lapin meurt le 10 juillet avec de l'hypothermie et des accidents nerveux analogues à ceux qui ont été notés chez les autres sujets. Raideur de la nuque et mouvements rythmés dans les jambes (mouvements de steppage). Nous donnons ici la courbe thermométrique de ce lapin pour montrer son analogie étroite avec celles des lapins II et VII inoculés avec du bouillon de streptobacille, mais par voie intra-veineuse. (Tracé X.)

EXPÉRIENCE XVII. — Lapin gris de 1kil,840, inoculé dans le tissu cellulaire avec 2 cc. de culture pure de streptobacilles provenant du sang du cœur d'un lapin inoculé avec le diplobacille (lapin nº XII). L'injection est faite le 3 juin au pli de l'aine de la patte droite. Après avoir coupé les poils et fait les lavages antiseptiques d'usage, le thermomètre avant l'injection marque 38°,8; celle-ci donne lieu à une belle boule d'œdème. Le soir, la température est de 39°,7.

Le 4, température le matin, 39°,7; le soir, 40°.

Le 5, température le matin, 39°,8; le soir, 39°,6.

Le 6, ganglions enflammés, 40°,2; le soir, 29°,8.

Le 7, il mange mal; le matin, 40°,1; le soir, 40°.

Le 8, maigrit d'une façon très apparente, 39°,9; le soir, 40°,5.

Le 9, l'animal est trouvé mort avee une diminution de poids de 1kil,840 à 1kil,480.

Nous croyons superflu de multiplier les exemples et nous pensons que les expériences diverses que nous venons de relater sont bien suffisantes pour démontrer l'action pathogène de ces différentes modalités morphologiques de la diplobactérie isolée par nous dans la grippe. Car, de tout ce que nous venons de dire, il nous semble résulter clairement : d'abord que notre micro-organisme a sur l'animal (chez le lapin tout au moins) une action morbigène incontestable, ensuite que ces effets sont indépendants de la voie d'introduction du micro-organisme chez l'animal (les résultats de l'injection intraveineuse, intra-péritonéale, intra-pleurale ou intra-cellulaire étant identiques), — enfin que les résultats de l'inoculation

de streptobacilles ou de diplobacilles sont à peu de chose près absolument conformes, ce qui est un argument de plus en faveur de l'identité d'origine et de nature que nous avons cru pouvoir établir entre les formes streptococcienne et diplobacillaire observées successivement chez nos malades.

Mais nous pouvons, ce nous semble, aller plus loin, et nous nous croyons autorisés à admettre que les accidents réalisés chez l'animal par inoculation ne sont pas sans avoir avec la grippe humaine quelques analogies. Sans doute nous n'avons pas reproduit anatomiquement toutes les lésions communes qu'on a coutume de constater dans la grippe et particulièrement la pneumonie ; mais nous avons constaté très nettement la congestion pulmonaire avec ecchymoses sous-pleurales, l'atélectasie pulmonaire, l'épanchement péricardique et surtout les lésions rénales, lésions rénales si fréquentes dans le cours de la grippe où l'albuminurie se montre comme un symptôme vulgaire. Ces lésions rénales ont été notées dans presque toutes nos autopsies d'animaux ; elles méritent d'être indiquées en détail : en voici la description telle qu'elle a été transcrite par le docteur Lacroix, préparateur du cours d'anatomie générale, qui a bien voulu faire pour nous un certain nombre de préparations :

« Les altérations portent sur l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes des anses de Heule. Encore ces altérations ne sont-elles pas généralisées à tous ces tubes. L'épithélium sur bien des points a conservé sa structure normale ; la striation du protoplasma est même assez nette. Toutefois un grand nombre de tubes sont tapissés par des cellules tuméfiées, granuleuses, qui en oblitèrent la lumière ; l'acide osmique ne révèle jamais la présence de granulations graisseuses. Enfin, sur quelques points, d'ailleurs fort disséminés, on constate, au sein du protoplasma des cellules épithéliales, l'existence de boules colloïdes plus ou moins volumineuses ayant parfois complètement détruit la cellule et ayant refoulé le noyau dans un point quelconque. Dans plusieurs tubes, ces boules colloïdes sont mises en liberté au centre, se fusionnent et comblent entièrement la lumière du tube, formant ainsi un cylindre colloïde plus ou moins irrégulier qui est l'origine des *cylindres colloïdes* que l'on peut retrouver dans quelques tubes collecteurs au niveau de la pyramide.

Quel que soit le degré d'altération des cellules épithéliales, les noyaux ont conservé leur vitalité et fixent bien les matières colorantes (carmin ou hématoxyline). Les vaisseaux sont gorgés de sang au niveau de la pyramide; pas de congestion dans la portion labyrinthique. Les glomérules sont pour la plupart exsangues et n'offrent pas d'altération. Pas d'infiltration de cellules embryonnaires dans les espaces intertubulaires.

L'examen bactériologique des coupes du rein n'a point révélé la présence de micro-organismes même dans les points où l'épithélium était le plus altéré. »

Par contre, certains symptômes constatés chez les animaux ont avec ceux de la grippe humaine un degré de ressemblance assez étroit, les symptômes nerveux surtout : le vertige avec ou sans nystagmus, la congestion spinale avec parésies plus ou moins marquées. Les secousses convulsives ont été fréquemment notées chez les animaux, plus spécialement chez ceux qui ont été inoculés avec les cultures de diplobacilles sporifères. Mais le symptôme qui nous semble devoir retenir plus particulièrement l'attention, c'est l'évolution de l'état fébrile chez les lapins inoculés. On peut dire que chez les animaux comme chez l'homme la courbe thermométrique présente un aspect véritablement cyclique avec ces deux caractères essentiels que nous nous sommes attachés à mettre ailleurs en évidence [1] : *l'abaissement thermique parfois considérable du milieu de la période d'invasion fébrile, et la tendance à la rechute*. Qu'on se reporte aux quelques tracés publiés dans le premier chapitre de cet article et l'on y retrouvera les mêmes caractères essentiels. Nous avons pu dans quelques circonstances recueillir des tracés de grippe absolument superposables aux tracés que nous avons observés chez nos animaux. (Voir Thèse de Menu, Lyon, 1892.) Ainsi que nous l'avons expliqué déjà [1], nous pensons que la dépression thermique du début, qui s'observe plus spécialement dans les cas où la virulence de l'organisme injecté était exaltée, est attribuable à l'action hypothermisante des toxines grippales sécrétées par nos bacilles, toxines dont nous allons chercher à mettre l'existence en évidence dans le paragraphe suivant.

1. Société de médecine de Lyon, janvier 1892, et Thèse de Menu, Lyon, 1892.

III

Les résultats quasi foudroyants obtenus chez l'animal par inoculation de bouillon ensemencé avec une culture sporifère de la diplobactérie grippale sur pomme de terre, c'est-à-dire la diarrhée, l'hypothermie, les convulsions, etc., sont assurément trop rapides pour dépendre d'autre chose que d'un empoisonnement brusque et intense par les produits de sécrétion des micro-organismes injectés. Il devenait donc intéressant de chercher à déterminer ces produits, et de les isoler, si possible. Nous avons fait dans ce sens une série de recherches minutieuses; malheureusement, elles ne nous ont fourni que des résultats incomplets; nous devons cependant en signaler quelques-uns.

Expériences relatives aux produits solubles sécrétés par la diplobactérie ou les streptobacilles de la grippe. — Le 13 juin, des bouillons ensemencés le 5 juin 1891 d'une part avec le diplobacille, et d'autre part avec les éléments en streptocoques, fertiles tous deux, et présentant tous deux aussi leurs caractères spéciaux, ont été filtrés au Chamberland. Le bouillon a passé *parfaitement limpide* et s'est maintenu à cet état à une température élevée jusqu'au 16 juin, jour des inoculations, ce qui en atteste l'asepticité.

Une autre portion des mêmes cultures n'a pas été filtrée, mais soumise une demi-heure à l'autoclave, dont la température a été portée à 115° pendant le même temps. Au sortir de l'autoclave, tous les organismes vivants s'étaient précipités au fond du bouillon parfaitement limpide.

Six lapins sont ensuite inoculés dans la veine marginale de l'oreille; 2 avec les produits filtrés de diplobacille et de streptocoques, 2 autres avec les produits chauffés, 2 enfin, servant de témoins, avec les produits complets de diplobacille et de streptobacille. Les résultats obtenus ont été à peu près négatifs, sauf en ce qui concerne l'expérience I' qui est particulièrement instructive et qui est relative au lapin inoculé avec les produits filtrés de diplobacille. Les lapins inoculés

avec les produits soit filtrés, soit chauffés, de streptocoques, n'ont presque pas été malades; mais il faut incriminer, pensons-nous, la faible virulence des cultures, ainsi que le prouve l'*Expérience XXIV :* ce lapin inoculé avec les produits complets de streptocoque a été à peine souffrant; — le thermomètre, qui marquait le jour de l'inoculation 39°,3, ne s'est jamais élevé au-dessus de 40°; et au bout de huit jours tout était rentré dans l'ordre.

Par contre, l'expérience I' mérite d'être relatée intégralement.

EXPÉRIENCE I'. — *Lapin n° 18, inoculé dans la veine auriculaire avec 6 cc. de produits solubles filtrés du diplobacille.* — Poids avant l'inoculation, 1kil,800 : température, 39°,6. — La température a peu varié les deux jours qui ont suivi l'inoculation où elle a oscillé de 39°,6 à 39°,9. Toutefois, le lendemain de l'expérience, l'animal paraissait moins vif que les autres, et mangeait peu; mais il ne présentait pas d'accidents particuliers. Mais le 18 au matin le thermomètre retombe à 39°,4 et l'animal semble avoir repris sa vivacité; six jours après, nouvelle hausse relative du thermomètre, qui reste aux environs de 40°,2 pendant trois jours; le 30 juin, retour à 39°,4 : l'animal ne paraît présenter aucun malaise.

Néanmoins il a perdu 350 grammes de son poids : il ne pèse plus que 1kil,450. Ce même jour, 30 juin, le lapin est réinoculé dans l'autre oreille avec 3 cc. de bouillon de diplobacille réensemencé avec du bouillon provenant d'une culture sporifère sur pomme de terre; à 3 heures de l'après-midi, l'animal était mort.

L'autopsie pratiquée le soir même a révélé les particularités suivantes : poumons congestionnés, rate un peu hypertrophiée, reins blancs (poids, 6 grammes chacun), léger nuage d'albumine dans l'urine. On ensemence dans du bouillon le sang du cœur et les urines : deux jours après on constate dans le bouillon, ensemencé avec le sang du cœur, des diplobacilles et de petites chaînettes courtes composées au plus de 5 éléments.

Il est impossible d'admettre que la mort de l'animal inoculé comme les lésions constatées à l'autopsie soient directement imputables à l'action des microbes injectés dans cette seconde expérience; ceux-ci, certainement, n'ont pas eu le temps d'agir. Mais il paraît plus logique de penser que ces lésions sont la conséquence des produits de sécrétion, des

toxines injectées le 16 juin, toxines qui, dans l'espèce, auraient eu une action *favorisante*, de façon à rendre beaucoup plus active l'inoculation faite quinze jours après avec une culture dont la virulence était plus que douteuse. En effet 3 cc. du même bouillon ont pu être sans aucun inconvénient inoculés dans la plèvre d'un autre lapin (lapin n° XXII) qui avait reçu dans la veine, le 18 juin précédent, 6 cc. de culture complète de diplo bacille. Cette première inoculation avait produit cependant les accidents normaux avec la courbe caractéristique : élévation brusque de 39°,4 à 41°,1 sitôt après l'inoculation; abaissement du thermomètre à 39°,5 au bout de deux jours, puis réélévation thermique au-dessus de 40°, absolument comme dans le tracé III publié plus haut.

Peut-être pourrait-on soutenir que dans cette dernière expérience, la première inoculation a eu une action vaccinante; tandis que dans l'expérience I' la mort produite par la seconde inoculation serait plutôt attribuable à la néphrite qui aurait provoqué des accidents mortels par rétention des substances toxiques injectées secondairement; cette interprétation ne serait pas invraisemblable si l'on tient compte de ce fait, que nos animaux inoculés avec ces différents produits chauffés ou stérilisés par filtration sont devenus réfractaires non seulement aux inoculations ultérieures de la diplobactérie grippale, mais à d'autres infections connues comme celle par le bacillus coli par exemple.

Quoi qu'il en soit, ce que l'on peut retenir des faits ci-dessus, c'est que nos micro-organismes sécrètent très vraisemblablement des substances toxiques qui peuvent avoir sur les tissus vivants une influence marquée, et que dans certaines circonstances ces substances toxiques semblent agir dans l'axe même de l'infection primitive, dont elles accentuent la gravité.

Plus nette encore est l'observation suivante, qui démontre péremptoirement l'existence de ces toxines et leur influence sur la nutrition des tissus.

EXPÉRIENCES XXXIII ET XXXIV. — *Gangrène des deux oreilles produite chez le lapin par inoculation intra-veineuse de*

sérum sanguin recueilli chez une malade atteinte de grippe et dont le sang contenait la diplobactérie grippale :

Le 3 mars 1892 nous appliquons sur le thorax d'une de nos malades atteinte de broncho-pneumonie grippale une ventouse flambée à l'éther, la peau ayant été préalablement désinfectée et scarifiée. Le sang est recueilli dans un tube stérilisé; quarante-huit heures après, ce sérum est séparé du caillot; on y constate au microscope quelques diplobacilles mobiles; mais ensemencé dans du bouillon il n'a provoqué le développement d'aucune culture : donc il peut être considéré comme stérile.

Le 5 mars, 7 cc. de ce sérum aseptiquement recueilli sont inoculés dans la veine auriculaire d'un lapin albinos de 1^{kil},875; les températures le matin et le soir de l'expérience sont de 38°,8 et 38°,5. Le lendemain mêmes températures normales, mais on commence à apercevoir sur les deux oreilles *un œdème violacé* et sur l'une d'elles (la droite) une plaque livide qui le 7 mars a l'air de se limiter et de revêtir l'aspect gangréneux. Ce même jour la température s'est élevée de plus d'un degré : 39°,8 et 39°,9. Le 8, — température 40°,5; et sur l'oreille droite deux plaques de gangrène se montrent nettement. On retire alors au niveau de l'œdème et du même côté, avec toutes les précautions antiseptiques, de la sérosité qui est ensemencée dans du bouillon simple et du bouillon glycosé : au microscope cette sérosité contient des globules rouges, des hématoblastes en grande quantité, et quelques bacilles très mobiles, dont quelques-uns en forme de diplocoques.

Le 10, l'état général de l'animal commence à s'améliorer; il mange, bien, l'œdème diminue, mais l'oreille est très chaude et les plaques de sphacèle plus riches semblent se limiter.

On retire alors de l'oreille droite avec une pipette stérilisée un bon centimètre cube de sérosité que l'on injecte dans le tissu cellulaire de l'oreille gauche d'un autre lapin, mais sans aucun résultat.

Le 15 mars, l'oreille gauche du lapin est desséchée; la droite désenflée aussi a son extrémité flétrie et sphacélée; un abcès avec large décollement de la peau se voit en plus à la base du pavillon. D'ailleurs à partir du 10 mars la température était revenue à la normale, autour de 39°; le 31, l'animal peut être considéré comme complètement guéri.

Nous publions ici la courbe thermométrique de ce lapin de façon à l'opposer à celle du lapin témoin (albinos, n° XXXIII) qui a reçu le même jour dans la veine auriculaire 2 cc. de culture de bouillon ensemencé avec le sang de la malade portant le n° 10 des troisièmes femmes (Obs. VI du mémoire), et renfermant des diplobacilles isolés ou accouplés

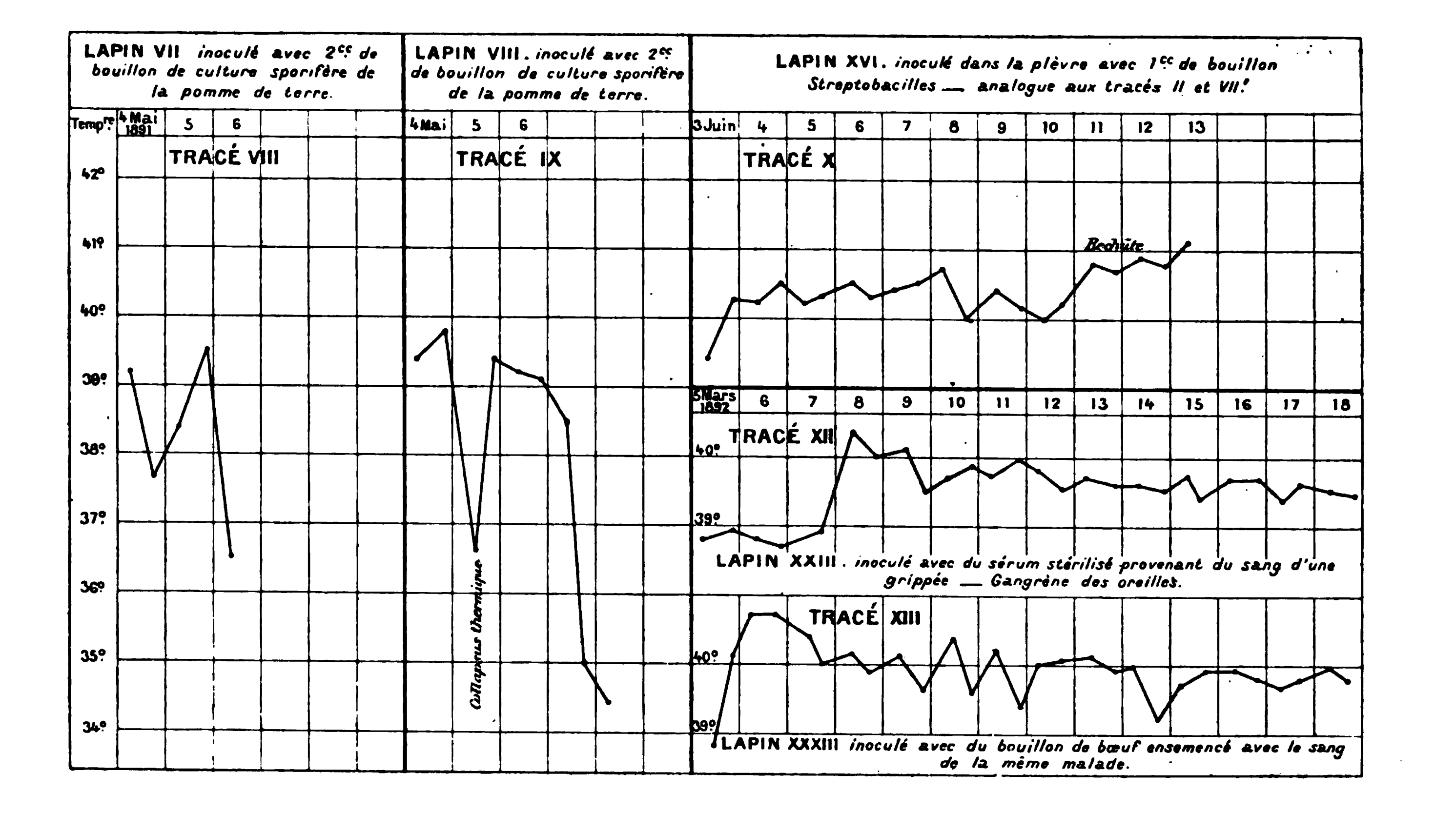
soit en chaînettes courtes, soit en chaînettes plus longues (voir page 443 du numéro précédent) et dont le sérum a occasionné les accidents gangreneux de l'expérience ci-dessus. (Tracé XII.)

Lapin n° XXXIII pesant 2kil,120 avant l'inoculation ; température, 38°,9 ; reçoit 2 cc. de bouillon de bœuf ensemencé avec le sang d'une grippée. Le soir, 38°,9 ; mais dès le lendemain matin la température monte à 40°.2 pour rester à un chiffre élevé jusqu'au 11 mars. Du reste l'animal perd rapidement de son poids : le 15 mars il est à 1kil.,850, il mange peu, même sensiblement moins que le lapin ci-dessus porteur de ses plaques gangréneuses. A la fin du mois (30 mars), la température est revenue à la normale et on peut considérer l'animal comme guéri ; il semblait même avoir repris un peu de son poids, lorsque le 2 juin au matin il est trouvé mort : à l'autopsie on constate qu'il est porteur d'un épanchement péricardique assez abondant ; les urines sont fortement albumineuses ; mais les reins paraissent macroscopiquement normaux. (Tracé XIII.)

Nous croyons que ces deux courbes sont intéressantes à comparer : dans la première (injection de sérum stérile), on voit la température, non modifiée par l'inoculation, s'élever seulement au moment où apparaissent les premiers accidents gangreneux. Tandis que dans la seconde (injection de produits complets de culture de la diplobactérie grippale), la fièvre s'allume immédiatement comme dans les cas que nous avons déjà rapportés.

Ces faits méritent, ce nous semble, une attention toute spéciale, car non seulement ils nous donnent en quelque sorte la clé des accidents si rapides et si graves qu'on observe parfois dans le cours de l'infection grippale, mais ils nous expliquent aussi la raison d'être de ces manifestations gangreneuses notées par quelques observateurs à la suite de la grippe (Leyden, Senator, Poncet, etc.) et dont la cause réside peut-être dans un spasme vasculaire produit par l'action de ces toxines.

Si nous ne redoutions d'étendre démesurément les proportions de ce mémoire, nous rapporterions encore ici un certain nombre d'expériences dont l'importance pratique ne saurait échapper à personne, et qui concernent l'influence de certains



LAPIN VII inoculé avec 2cc de bouillon de culture sporifère de la pomme de terre.
LAPIN VIII. inoculé avec 2cc de bouillon de culture sporifère de la pomme de terre.
LAPIN XVI. inoculé dans la plèvre avec 1cc de bouillon Streptobacilles — analogue aux tracés II et VII.
Tempre
4 Mai 1891
5
6
4 Mai
5
6
3 Juin
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
TRACÉ VIII
TRACÉ IX
TRACÉ X
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
35°
34°
Rechûte
Collapsus thermique
5 Mars 1892
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
TRACÉ XII
40°
39°
LAPIN XXIII. inoculé avec du sérum stérilisé provenant du sang d'une grippée — Gangrène des oreilles.
TRACÉ XIII
40°
39°
LAPIN XXXIII inoculé avec du bouillon de bœuf ensemencé avec le sang de la même malade.

milieux sur le développement et la viabilité de ces agents pathogènes. C'est ainsi que nous avons institué une série d'ensemencements dont le résultat très net a été de démontrer la facilité avec laquelle la diplobactérie de la grippe se reproduit dans l'eau stérilisée et y vit; puisque de l'eau stérilisée, ensemencée en juillet 1892, contenait encore au mois de septembre suivant des éléments vivants avec leur mouvements caractéristiques. Voici l'indication résumée de quelques-unes de ces expériences :

Expérience. — Le 23 avril 1881, M. G. Roux ensemence 10 cc. d'eau du Rhône prise au robinet du laboratoire et stérilisée, avec du bouillon de culture contenant des diplobactéries provenant des urines de la malade (Obs. I). L'eau est laissée à la température du laboratoire (température ambiante).

Le 26 août on ensemence quelques gouttes de cette eau dans du bouillon.

Le 27, le bouillon est fertile.

Expérience. — Le 4 juillet 1891 on ensemence 10 cc. d'eau du Rhône stérilisée avec du bouillon ensemencé lui-même avec du diplobacille provenant d'une culture sporifère sur la pomme de terre. Le 6 juillet le liquide est extrêmement fertile, il a une apparence *laiteuse*, et au microscope on y constate une grande quantité de diplobacilles dont quelques-uns paraissent nettement encapsulés, et qui pour la plupart sont animés de mouvements très vifs.

Cette eau est ensemencée le même jour en tube d'Esmarch. Au bout de trois jours les tubes présentent une grande quantité de petites colonies blanches dont le développement n'a pu malheureusement être suivi, les tubes ayant fondu sous l'influence de la chaleur. Par contre les colonies se sont merveilleusement développées sur agar; au bout de quarante-huit heures on peut voir une belle culture s'étendant des deux côtés de la ligne de strie. Ces colonies contiennent des diplobacilles caractéristiques. Fin septembre 1891 ces organismes sont encore vivants.

Il est aisé de comprendre que ces notions sont susceptibles d'applications pratiques et qu'on peut les transporter dans le domaine de l'étiologie ou de la pathogénie générales[1]. Il est bon, toutefois, de faire remarquer que la diplobactérie grippale

1. Voir J. Teissier, Leçons sur la grippe professées à la Faculté de médecins de Lyon, novembre 1891.

perd très probablement de sa virulence par ses cultures dans l'eau et que pour retrouver ses qualités vraiment nocives elle devra repasser par l'organisme vivant. Voici, en effet, deux observations concernant des lapins inoculés avec des cultures dans l'eau de la diplobactérie grippale et qui n'ont pas été malades à proprement parler.

Expérience XXIX. — Lapin gris jaune inoculé dans la veine auriculaire avec 3 cc. d'eau ensemencée le 4 juillet avec le diplobacille de la grippe et très fertile.

10 juillet : température le matin avant l'injection, 39°,8; le soir, 40°.

11 juillet : est encore un peu souffrant, mange moins, 39°,5; le soir, 39°,7.

12 juillet : se remet à manger, 39°,6; le soir, 39°,8.

13 juillet : 39°,3; le soir, 39°,5.

14 juillet : 39°,3; le soir, 39°,2.

Le 20 juillet l'animal paraît absolument bien portant.

Expérience XXX — Lapin gris-jaune inoculé dans la plèvre avec 3 cc. d'eau ensemencée le 8 juillet avec la dernière culture sur agar (agar d'eau du 6 juillet).

Le 10, température avant l'injection, 39°,1; le soir, 40°,3.

Le 11, température du matin, 39°,7; le soir, 40°,2.

Le 12, température — 40°; le soir, 40°,1.

Le 13, température — 39°,5; le soir, 39°,7.

Le 14, température — 39°,4; le soir, 39°,5.

L'animal ne paraît avoir été aucunement incommodé.

Ainsi, si la diplobactérie recueillie chez nos grippés semble perdre sa virulence en se cultivant dans l'eau, il n'en est pas moins vrai que l'eau constitue pour elle un excellent milieu de développement : cette propriété peut être utilisée pour apprécier l'influence de certaines solutions aqueuses sur ce développement. C'est ainsi que nous avons cherché à établir l'influence des sels de quinine, du chlorhydrate d'ammoniaque en solution aqueuse et même de l'eau ozonisée sur la vitalité de nos micro-organismes. Nous ne pouvons entrer dans le détail complet de ces recherches, encore peu nombreuses, et qui devront être reprises plus tard au point de vue thérapeutique; nous dirons simplement que les tubes d'Esmarch ense-

mencés avec des solutions de chlorhydrate de quinine au 1/1000° et au 2/1000° et de chlorhydrate d'ammoniaque au 2/1000° et au 4/1000° préalablement ensemencées avec la diplobactérie de la grippe, n'ont laissé se développer que quelques colonies extrêmement rares, ceux du chlorhydrate d'ammoniaque principalement. L'eau ozonisée ensemencée avec les mêmes éléments est restée absolument stérile; tandis que les tubes témoins de bouillon de bœuf ensemencés avec les mêmes cultures étaient abondamment fertiles. Ces expériences seront continuées ultérieurement.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Si nous jetons maintenant un regard en arrière, et si nous cherchons à retenir quelques indications précises des faits cliniques et expérimentaux qu'il nous a été donné d'observer, nous pouvons résumer les principaux résultats de nos recherches en ces quelques conclusions sommaires :

1° Nous avons isolé, chez un certain nombre de grippés, un micro-organisme qui s'est toujours présenté dans des conditions analogues : ce micro-organisme, nous ne l'avons jamais rencontré en dehors de la grippe.

2° *Cet élément est essentiellement polymorphe ;* dans l'urine où l'on peut le recueillir à l'état pur le jour de la défervescence fébrile, il affecte la *forme diplobacillaire*. Ce diplobacille se colore bien par la méthode de Ziehl; il paraît alors entouré d'un halo clair ou d'une mince capsule; il est mobile et présente un double mouvement de rotation sur lui-même et de déplacement en masse. Il se cultive très facilement sur agar et donne sur pomme de terre des colonies caractéristiques : la culture est éberthiforme, à peine apparente, et les éléments au bout d'une quinzaine de jours se chargent de *spores*.

Plus rarement le diplobacille peut s'observer dans le sang à l'état frais pendant la période d'invasion fébrile.

Mais le plus souvent dans les cultures provenant de l'ensemencement du sang, *les éléments sont groupés en chaînettes* (*streptobacilles*) ; ces chaînettes fines, légèrement mobiles ou

immobiles, se rencontrent plus spécialement au moment de l'acmé fébrile ou à l'approche des rechutes.

Ces deux formes bactériennes semblent avoir une origine commune et n'être qu'un mode de groupement différent ou une phase d'évolution du même micro-organisme.

3° *Ces organismes ont une action pathogène manifeste* chez le lapin, et déterminent des accidents analogues, qu'on les inocule sous la forme diplobacillaire ou streptobacillaire.

D'ailleurs, en inoculant la forme diplobacillaire on retrouve généralement dans le sang de l'animal le groupement en chaînettes, et dans ses urines le diplobacille; inversement quand on inocule la forme streptococcienne on peut retrouver dans l'urine la forme diplobacillaire.

Les troubles morbides provoqués par ces inoculations chez le lapin ont avec la grippe humaine certaines ressemblances : accidents nerveux, vertige, paraplégie, convulsions parfois; troubles digestifs, diarrhée, lésions pulmonaires ou péricardiques, néphrite congestive enfin. Mais le symptôme qui semble plus spécialement rapprocher ces accidents, c'est l'évolution de la courbe thermométrique qui, dans les deux cas, se présente avec ses caractères quasi cycliques avec ses deux particularités essentielles : *la dépression de la période d'invasion et la rechute*. Parfois les tracés recueillis sont absolument superposables. Les accidents sont d'autant plus marqués qu'on a recours pour les inoculations à du bouillon ensemencé avec une culture sporifère de la pomme de terre.

4° Ces effets semblent relever plus particulièrement de l'action des *toxines* sécrétées par les microorganismes : l'existence de ces toxines est même mise en évidence par quelques-unes de nos expériences; elles semblent dans certains cas avoir une *action prédisposante* et accentuer l'action d'une seconde inoculation quand cette dernière est faite dans un laps de temps assez rapproché de la première. Ces toxines sont susceptibles de produire les désordres les plus graves, tels des *accidents gangreneux*.

5° Notre diplobactérie se développe et vit dans l'eau avec une merveilleuse facilité : cette notion peut avoir, au point de vue de l'étiologie de la grippe une sérieuse importance prati-

que. Certaines substances telles que les chlorhydrates de quinine ou d'ammoniaque et l'ozone sont susceptibles d'entraver son développement.

Que si maintenant on se demande quelle est la part qu'il faut faire à ces micro-organismes au milieu de toutes les recherches poursuivies depuis deux ans et de tous les microbes considérés comme pathogènes dans l'infection grippale, nous nous croyons autorisés à répondre, avec toute la réserve cependant qu'on doit toujours apporter en pareille matière, que toutes les apparences plaident en faveur du *rôle vraiment pathogène de cet agent.*

Un des points qui, à cet égard, nous paraît très important et que nous tenons à mettre en relief en terminant, c'est que nos recherches sur la diplobactérie de la grippe et la notion si nette de son *polymorphisme* établissent comme un trait d'union entre les principaux travaux des bactériologistes et des cliniciens sur la pathogénie de la grippe dont elles constituent en quelque sorte la synthèse. Cet aperçu n'est certainement pas un argument de moindre valeur.

Si l'on veut bien considérer en effet qu'en dehors des auteurs qui n'ont isolé dans la grippe que les agents des infections secondaires, les résultats acquis, dans la grande majorité des cas, ont abouti à assigner à la grippe comme agent pathogène soit un *diplocoque* ou un *diplobacille* (Seiffert, Jollès, Babes, Kierschner à Berlin, Kowalski à Vienne, Kosthiourine à Karkow, Krannhals à Riga), *soit un streptocoque* (Finkler de Bonn, Ch. Bouchard, Vaillard et Vincent, Laveran, etc.); et si l'on examine de plus près les descriptions faites de ces divers agents dont les caractères dans bien des cas se rapprochent beaucoup de ceux que nous avons décrits nous-mêmes[1], on est bien tenté, on l'avouera, de supposer que les différents observateurs ont dû souvent voir et décrire une des modalités, une des phases d'évolution du micro-organisme dont nous

1. Voir thèse de Bérier (Lyon, 1892) : Revue critique sur la bactériologie de la grippe, où cette étude comparative et synthétique est poursuivie d'une façon complète.

nous sommes attachés à mettre le polymorphisme en évidence. Il n'est pas jusqu'aux fins cocci découverts par M. Arloing qui ne puissent être englobés dans cette interprétation, si l'on se rappelle que nos éléments en streptocoques transportés sur agar ont fourni des éléments en staphylocoques. Il n'est pas non plus jusqu'aux recherches plus récentes de Pfeiffer, Kitasato et Canon qui n'aient avec les nôtres, à certains égards, quelques affinités, puisque l'aspect en diplocoques et en courtes chaînettes a été expressément noté par ces distingués observateurs. Envisagé de cette façon, nous avons pensé que ce travail pourrait présenter quelque intérêt.

IV

INFLUENCE DE LA SECTION DES NERFS VASO-CONSTRICTEURS

ET DES NERFS SENSITIFS SUR L'ÉVOLUTION DE L'INFECTION CHARBONNEUSE

Par M. le Dr **Henri FRENKEL**

Travail du laboratoire de Médecine expérimentale et comparée à la Faculté de médecine de Lyon.)

Il y a aujourd'hui dix ans, M. Arloing écrivit dans son cahier d'expériences : « Je suis curieux de savoir ce qu'il deviendrait de l'inoculation du *bacillus anthracis* dans un tissu échauffé par la section du sympathique. » Pour cela M. Arloing a pris deux lapins auxquels il a pratiqué la section du sympathique et du dépresseur de la circulation, en évitant le pneumogastrique. Une heure après, il a pris la température des deux oreilles, en engageant le thermomètre dans le conduit auditif et en enveloppant la tige avec la conque. Du côté sectionné, le thermomètre marquait 38°,9 chez un lapin et 38°,7 chez l'autre ; du côté opposé à la section, le thermomètre marquait 38°,0 chez le deuxième lapin. Ces deux lapins, de même que deux autres qui servent de témoins, reçoivent, une heure après la section du sympathique, quatre gouttes de charbon virulent par piqûre à la lancette, dans quatre points différents de l'oreille. Un des témoins meurt dans la nuit du 26 au 27 juin 1882 ; il est très raide à 5 heures et demie du matin. Un des lapins opérés meurt à 7 heures du matin le 27 juin.

Le deuxième témoin succombe trois heures plus tard, à 10 heures du matin. L'autre lapin opéré reste vivant pendant quatorze jours et ne meurt que par suite d'une deuxième inoculation, sept jours plus tard.

M. Arloing a répété cette expérience plusieurs fois et a constaté une survie un peu plus longue chez les lapins dont le sympathique cervical a été sectionné.

Huit ans plus tard, à la séance de la Société de biologie du 3 mai 1890, M. Roger a fait connaître ses expériences concernant l'influence de la section du sympathique sur l'évolution d'une maladie locale, de l'érysipèle. M. Roger était guidé par des considérations un peu différentes, par la question de l'influence de la diapédèse sur l'activité des microbes. Il a constaté que la paralysie vaso-motrice de l'oreille semble d'abord favoriser l'infection par l'érysipèle ; mais au bout de quelques jours, on voit que la maladie rétrocède du côté énervé, alors qu'elle s'accuse de plus en plus dans l'oreille intacte et peut aboutir à la mutilation de l'organe.

Dans la séance du 22 novembre 1890, à la même Société, M. Roger communiqua les résultats obtenus par la section du nerf auriculo-cervical, opération qui a pour effet l'anesthésie de la partie moyenne du pavillon de l'oreille. Ici l'effet sur l'évolution de l'érysipèle est diamétralement opposé : la section des nerfs sensitifs de l'oreille favorise l'infection érysipélateuse. Tandis que l'oreille intacte est déjà guérie, ou n'offre qu'un petit abcès, l'autre est lourde, œdématiée, rouge et chaude. Avec des cultures atténuées, la différence entre les deux oreilles est encore plus frappante : tandis que l'oreille intacte présente un érysipèle de moyenne intensité qui guérit au bout de quelques jours, l'oreille qui est privée de sa sensibilité présente un érysipèle intense allant jusqu'au sphacèle, avec mutilation de l'organe.

Déjà avant M. Roger, M. de Paolis; après M. Roger, M. Ochotine, se sont occupés de la question de l'influence de la paralysie vaso-motrice sur l'évolution de l'érysipèle chez le lapin. Ces auteurs sont arrivés à des conclusions différentes de celles de M. Roger, de sorte que la question ne paraît pas complètement vidée.

Sur les conseils de notre maître M. Arloing, nous avons repris les expériences sur l'évolution du charbon bactéridien, maladie non pas locale, comme l'érysipèle, mais générale, sous l'influence des sections nerveuses. Nous avons étudié l'influence de la section du sympathique cervical et celle de la section des deux nerfs sensitifs qui vont à l'oreille. Les expériences de M. Arloing étant inédites, nous les relaterons *in extenso*. Ce sont les quatre premières expériences sur la section du sympathique. Nous profitons de cette occasion pour remercier notre maître de ses savants conseils et des matériaux dont il a bien voulu se dessaisir en notre faveur.

I. — Influence de la section des nerfs vaso-constricteurs sur l'évolution de l'infection charbonneuse.

Il est tout naturel de commencer l'étude de l'influence du système nerveux sur l'évolution des maladies infectieuses par une série d'expériences sur les vaso-moteurs. C'est la voie qui a été suivie par tous les expérimentateurs qui se sont occupés de l'influence du système nerveux sur les processus morbides, c'est la voie que nous suivrons en continuant les expériences de M. Arloing.

Depuis Cl. Bernard, on s'est beaucoup occupé de la question des influences nerveuses dans les maladies. On a visé principalement l'influence du système nerveux sur l'inflammation. C'est ainsi que Virchow, Samuel, Snellen ont cherché à élucider l'influence qu'exerce la paralysie vaso-motrice sur l'évolution du processus inflammatoire. Mais malgré leur habileté en expérimentation, malgré l'ingéniosité de leur raisonnement, ces auteurs ne sont pas parvenus à se mettre d'accord sur ce point.

Tandis que Virchow et Samuel ont conclu que la congestion résultant de la paralysie vaso-motrice entrave la résolution du processus inflammatoire, Snellen a vu cette congestion hâter la guérison [1]. Et cependant ces auteurs s'adressaient

1. V. le mémoire de M. Ochotine in *Arch. de méd. expér.*, 1892, n° 2.

à des inflammations simples, non microbiennes. Nous verrons que la contradiction s'accentue encore davantage lorsqu'il s'agit des inflammations microbiennes.

C'est que l'influence de la paralysie vaso-motrice sur les phénomènes morbides n'est pas aussi simple qu'elle peut paraître de prime abord. Il y a lieu de distinguer entre les maladies infectieuses qui agissent par la multiplication du virus, par la pullulation des germes dans les tissus et celles qui agissent par produits solubles des microbes, par intoxication. Déjà Claude Bernard a montré que l'empoisonnement marche bien plus vite chez le lapin dont le grand sympathique a été coupé que chez l'animal dont les fonctions ont conservé toutes leur intégrité. Il est probable que sur la diphtérie, sur le tétanos, l'action de la paralysie des nerfs vaso-moteurs sera tout autre que sur le charbon. C'est pourquoi cette influence doit être établie expérimentalement à propos de chaque maladie d'une manière spéciale.

Une analyse des effets de la section du sympathique sur l'évolution d'une affection doit tenir compte d'une part des fonctions du nerf coupé, d'autre part de la pathogénie de la maladie. C'est ainsi qu'il y a lieu d'envisager l'accélération de la circulation au point de vue de l'exagération de la résorption, au point de vue de l'accroissement de la chaleur locale, au point de vue de l'exagération de la diapédèse.

L'exagération de la résorption favorisera l'empoisonnement, que le poison soit introduit accidentellement ou qu'il soit le produit d'activité vitale. L'accroissement de la chaleur est encore incertain quant à ses effets. D'abord nous ne savons pas au juste quelle est la température des tissus dont les vaso-moteurs sont paralysés. Cl. Bernard dit que la différence de température entre les deux côtés peut quelquefois atteindre de 10 à 12°. Mais cette différence ne tient pas seulement à l'échauffement d'une oreille; Cl. Bernard, Kussmaul, Samuel ont montré que l'oreille opposée au côté de la section est anémiée. La différence constatée *grosso modo* dans notre première expérience n'est que 0,7 de degré. En outre, si le charbon est atténué par une température de 42°, il n'est pas démontré que les tissus de l'oreille de la ɔin sectionnée puis-

sent atteindre cette température. Enfin, l'échauffement de l'oreille produira des effets contraires, suivant qu'il s'agira d'une affection microbienne pour laquelle une température de 40° à 42° est eugénésique ou dysgénésique. Quant à l'exagération de la diapédèse, on tend à lui attribuer la plus grande influence, car on la regarde comme un moyen de défense de l'organisme contre l'invasion microbienne.

L'influence de la paralysie vaso-motrice sur une infection locale, sur celle produite par le streptocoque de l'érysipèle, a été étudiée par M. de Paolis [1], par M. Roger [2], par M. Ochotine [3]. Les trois auteurs ont sectionné le sympathique d'un côté et ont inoculé le virus érysipélateux aux deux oreilles. Tous les trois sont d'accord sur ce point que, du côté de la section, le début de l'inflammation est plus rapide que du côté opposé. Roger et de Paolis ont trouvé que la résolution de l'inflammation est plus rapide sur l'oreille hyperémiée que sur l'autre oreille, tandis que Ochotine dit que « l'inflammation érysipélateuse sur l'oreille anémiée est plus courte que sur l'oreille hyperémiée ». Enfin, quant à l'intensité comparative des processus sur les deux oreilles, M. Roger a vu l'intensité de l'inflammation plus faible sur l'oreille énervée que sur l'oreille saine, M. Paolis et M. Ochotine l'ont crue plus forte sur la première que sur la deuxième. Somme toute, en suivant la même technique, MM. Roger et Ochotine sont arrivés à des conclusions diamétralement opposées, tandis que M. de Paolis tiendrait le milieu entre les deux premiers auteurs.

Pour expliquer ces différences, nous sommes très disposé à admettre la première conclusion des expériences de M. Ochotine, à savoir : que dans l'évolution de l'inflammation érysipélateuse la réceptivité et l'immunité individuelle des lapins jouent un très grand rôle, rôle plus considérable que celui de la paralysie vaso-motrice.

M. Ochotine critique avec juste raison la méthode suivant laquelle on compare l'évolution de l'érysipèle sur l'oreille dont les vaso-moteurs sont paralysés et sur l'oreille du côté

1. *Riforma medica*, 1889, n° 200.
2. *Compte rendu de la Soc. de Biol.*, 3 mai 1890.
3. *Arch. de méd. expér.*, 1er mars 1892.

opposé. En effet, Cl. Bernard, Kussmaul, Samuel ont montré que cette dernière oreille est anémiée. On compare donc l'évolution de l'érysipèle sur l'oreille hyperémiée et sur l'oreille anémiée, tandis qu'on veut comparer l'oreille opérée avec une oreille saine. Pour éviter cette cause d'erreur, M. Ochotine a inoculé comparativement des lapins énervés et des lapins sains.

Lorsqu'il s'agit d'une maladie générale, on évite forcément cette objection puisqu'on compare non pas les deux oreilles, mais deux animaux. Cependant, pour mettre les témoins dans les mêmes conditions que les animaux opérés, on pourrait sectionner le sympathique du côté opposé à l'inoculation. Nous n'avons pas suivi cette technique, de sorte que nos témoins présentaient une oreille non pas anémiée, mais bien normale, au moment où nous procédions à l'inoculation charbonneuse.

Il est un point sur lequel il serait bon d'être éclairé par des expériences *ad hoc*. C'est la question de l'influence du système nerveux sur la résorption par les lymphatiques. Dans nos expériences, nous avons noté l'état du ganglion préauriculaire chez les animaux énervés et chez les témoins. Malheureusement, il ne s'en dégage aucune conclusion certaine. Le charbon peut envahir l'organisme soit par la voie lymphatique, soit par la voie sanguine. Dans sa première expérience, M. Arloing a été frappé par les dimensions de l'œdème local et par la tuméfaction du ganglion préauriculaire chez les animaux non opérés. Mais il a vite reconnu que le même phénomène peut avoir lieu chez les animaux opérés. Nous avons vu souvent l'infection par la voie lymphatique chez les animaux ayant subi la section des nerfs sensitifs.

Passons à l'exposé de nos expériences, y compris celles de M. Arloing :

Expérience I. — 24 *juin* 1882. — Une série de quatre lapins est divisée en deux lots : sur deux lapins (A, A') on pratique la section du sympathique et du dépresseur, en évitant le pneumo-gastrique. Une heure après on prend la température, en engageant le thermomètre dans le conduit auditif et en enveloppant la tige avec la conque. On inocule

ensuite les quatre lapins avec une culture du charbon en bouillon fournie par M. Chauveau. Chaque lapin reçoit quatre piqûres à la lancette. Il est 4 h. et demie du soir. Les témoins sont marqués T et T'.

Voici le tableau des températures:

Température :	A	A'	T	T'
24 juin.	38°,9	38°,7	37°,0	35°,0
Oreille opposée.		38°,0		
25 —	39°,5			
26 —	38°,5	38°,5		

27 *juin.* — Un témoin est mort pendant la nuit du 26 au 27. Il est très raide à 5 h. et demie du matin.

Un lapin opéré est mort à 7 heures du matin.

L'autre témoin est mort à 10 heures du matin.

28 *juin.* — L'autre lapin opéré paraît toujours en bon état; oreille congestionnée dans son ensemble. Température 40°,5.

29 *juin.* — L'oreille inoculée est le siège d'un œdème considérable ; elle est pendante. Température de cette oreille, 40°,6.

30 *juin.* — L'oreille est toujours très œdématiée. Phlyctènes et quelques écorchures près de l'extrémité. Pour savoir si cet œdème est virulent, on incise le tégument à la face interne de l'oreille, on recueille quelques gouttes du liquide séro-sanguinolent avec précautions d'usage et on en fait la culture dans du bouillon de mouton.

1er *juillet.* — Oreille toujours volumineuse. Température, 40°,8.

8 *juillet.* — On inocule le lapin survivant à l'autre oreille, avec du sang et des ganglions de lapins riches en bactéridies. Ce lapin meurt dans la nuit du 15 au 16 juillet. L'oreille du côté de la deuxième inoculation est partout gonflée; celle du côté opposé est encore grosse, surtout à la base. Le ganglion préauriculaire est énorme; mais, dans les points les plus rouges, on ne voit que des corpuscules brillants mobiles; pas de bactéridies.

En somme, la durée de la survie a été, à compter du moment de l'inoculation :

Lapin énervé I.	62 heures.
Lapin énervé II	réfractaire.
Témoin I	54 à 60 heures.
Témoin II.	65 heures.

La section du sympathique a donc retardé la mort très légèrement d'un animal. La survie de l'autre n'est pas forcément due à l'opération.

Expérience II. — 29 *juin*. — On pratique la section du pneumo-sympathique sur deux lapins à 4 h. et demie du soir.

30 *juin*. — A 9 heures du matin on inocule ces deux animaux à l'oreille énervée, ainsi que deux témoins non opérés. Chaque lapin reçoit quatre piqûres à la lancette chargée de sang recueilli sur un cobaye mort de charbon.

1er *juillet*. — On sent, à travers la peau, un petit ganglion à la base de l'oreille inoculée, de la grosseur d'un petit pois chez le lapin II.

2 *juillet*. — Même état local. L'état général bon.

A 11 h. et demie du matin un lapin témoin succombe.

3 *juillet*. — Le matin deux lapins sont morts : le deuxième témoin et le premier lapin énervé, n° I. On ne sait lequel des deux a succombé le premier.

Les deux animaux non mutilés présentent un œdème considérable de la joue, de la région parotidienne, du cou et même de la face inférieure de la poitrine. Cet œdème est clair, citrin ; tandis que le lapin qui a succombé malgré la section du sympathique a un ganglion préauriculaire gonflé et surtout pas d'œdème.

5 *juillet*. — Le deuxième lapin énervé est mort ce matin. On ne trouve pas de bactéridies ni dans le sang ni dans la rate. Une fusée purulente s'est établie de la plaie du cou dans la région parotidienne, la joue et la base de la conque. C'est du milieu du pus qu'on retire le ganglion préauriculaire. Il est plus ou moins infiltré de pus. On l'incise et, au sein de la pulpe ganglionnaire, on trouve des chaînettes, des microcoques, et même quelques filaments droits. Mais on ne reconnaît pas dans ces filaments l'agent du sang de rate. De sorte qu'on se demande si ce lapin a succombé au charbon. . . .

Tandis que dans la première expérience l'inoculation du charbon a été faite une heure après l'opération, dans la deuxième l'inoculation a lieu seize heures après l'opération.

La durée de la survie a été :

Lapin énervé I	5 jours.
Lapin énervé II.	5 jours, pas de bactéridies.
Témoin I	2 jours et 2 heures 1/2.
Témoin II	3 jours.

De même que dans la première expérience, un lapin opéré est mort d'une autre cause que de l'inoculation. Si l'opération n'a pas produit d'immunité contre le charbon, elle paraît avoir légèrement retardé la mort des lapins opérés.

Expérience III. — L'inoculation a lieu 8 heures après l'opération.

4 *juillet* 1882. — A 10 heures du matin on pratique la section du

pneumo-sympathique gauche sur deux lapins. A 6 heures du soir on les inocule en même temps que deux témoins non opérés. On emploie du sang d'un mouton mort le matin, très riche en bactéridies.

Température :	A	A'	T	T'.
4 juillet	39°,0	39°,0	39°,5	
6 —	39°,8	38°,9	40°,5	
7 —	40°,7	40°,6		
8 —	40°,6	39°,8		

6 *juillet.* — Les lapins sont en assez bon état.

7 *juillet.* — L'un des témoins est mort à 6 heures du matin. L'autre est mort à 9 h. et demie du matin. Les deux présente de l'adénie du tissu conjonctif et de belles lésions ganglionnaires.

8 *juillet.* — Les lapins énervés sont encore vivants. L'un A' meurt à 7 h. et demie du soir.

9 *juillet.* — Lapin A meurt dans la matinée ; à 8 heures il est encore chaud.

Les deux lapins opérés présentent de l'adénie. L'adénie n'est donc pas un fait capital chez les témoins.

La durée de la survie est :

Lapin opéré I	4 jours 13 heures.
Lapin opéré II.	4 jours 1 heure 1/2.
Témoin I	2 jours 12 heures.
Témoin II.	2 jours 15 heures 1/2.

On voit ici d'une manière nette que la section du sympathique retarde la mort.

Expérience IV. — L'inoculation a lieu soixante heures après l'opération.

2 *avril* 1885. — On pratique la section du sympath. gauche sur un lapin. On attend soixante heures pour procéder à l'inoculation de ce lapin ainsi que d'un témoin.

7 *avril.* — Les deux lapins semblent se bien porter. On inocule les deux lapins en dehors de la même oreille par injection sous-cutanée. L'oreille énervée est toujours congestionnée.

9 *avril.* — Un cobaye inoculé en même temps que les lapins meurt dans la soirée de ce jour. Les deux lapins semblent toujours en bon état.

12 *avril.* — Les lapins tiennent bon. On suppose qu'ils ont gagné l'immunité.

Ici l'immunité n'est donc pas le fait de la section du sympathique, puisque le témoin l'a également acquise.

Expérience V. — On prend quatre lapins. L'un est inoculé dans l'oreille une heure après l'opération; l'autre, six heures après l'opération; le troisième, vingt-quatre heures après l'opération; le quatrième sert de témoin. L'opération a lieu le 26 janvier 1891 à 10 heures du matin. L'inoculation a lieu le même jour à 11 heures du matin, à 4 heures du soir, le lendemain à 10 heures du matin. Au moment de l'inoculation du troisième lapin, on remarque qu'il présente 41°,4 au rectum, qu'il a de la diarrhée; mais comme il mange bien et est assez alerte, on se décide à l'inoculer.

On prend les températures rectales.

	I	II	III	IV.
26 janvier, soir	39°,4	39°,4	39°,6	39°,3
27 — matin . . .	39°,5	40°,4	41°,4	39°,4
— — soir	39°,9	39°,8	39°,3	39°,7
28 — matin . . .	40°,4	40°,9	Mort.	
29 — — . . .	40°,4			Mort.
30 — — . . .	41°,4	Mort.		
2 février — . . .	Mort.			

27 *janvier matin.* — Au lieu d'inoculation, un petit nodule. Lapin 3 a de la diarrhée.

28 *janvier.* — Lapin 3 et lapin 4 (témoin) sont presque mourants; l'état du témoin (inoculé 2e avant le lapin 3) paraît plus grave que celui du lapin 3.

29 *janvier.* — Lapin 3 et le témoin sont morts dans la matinée, lapin 3 avant le témoin.

30 *janvier.* — Lapin 2 est mort ce matin.

2 *février.* — Mort du lapin 1.

On s'assure par l'autopsie que tous les animaux sont morts du charbon.

La survie a été :

Lapin 1 inoculé 1 h. après la section. — 6 jours et quelques heures.

Lapin 2 inoculé 6 h. après la section. — 3 jours et demi.

Lapin 3 inoculé 24 h. après la section; état de maladie. — 1 jour 20 heures.

Lapin 4 inoculé (témoin), après la section. — 2 jours 20 heures.

Ici on voit nettement la paralysie vaso-motrice retarder la mort. La seule objection peut être tirée de ce fait qu'il n'y a qu'un seul témoin. L'état de maladie augmente la réceptivité

pour le charbon, de telle sorte que l'influence de la paralysie vaso-motrice est annulée et vaincue.

Si l'on compare les deux premiers lapins, on voit que l'inoculation hâtive met mieux en évidence l'influence de la paralysie vaso-motrice.

Réunissons toutes les expériences de M. Arloing et la nôtre et cherchons à en tirer les enseignements qu'elles comportent. Et d'abord, la paralysie vaso-motrice a-t-elle arrêté la multiplication des bactéridies dans les tissus envahis, soit par l'élévation de la température locale, soit par l'exagération de la diapédèse? A-t-elle empêché la propagation du virus au delà du point d'inoculation ou de son voisinage? A juger d'après la première et la deuxième expérience on répondrait oui. En effet, dans la première expérience un animal opéré a survécu, tandis que les deux témoins sont morts du fait de l'inoculation; dans la deuxième expérience, un des lapins opérés est mort au bout de cinq jours d'une autre cause que du charbon, tandis que les témoins sont tous morts du charbon. Mais une telle conclusion serait par trop hâtive. On voit des lapins non opérés résister au virus charbonneux, même très fort, sans qu'on sache pourquoi. Cela est arrivé dans la troisième expérience sur le sympathique, et a rendu sans intérêt une de nos expériences sur l'influence des nerfs sensitifs. Nous ne croyons pas que la paralysie vaso-motrice soit capable, à elle seule, de donner l'immunité aux lapins contre l'infection charbonneuse.

Si la paralysie vaso-motrice n'empêche pas l'irruption du virus charbonneux dans la circulation, elle ne peut pas *eo ipso* transformer la maladie générale en affection locale. Si l'on observe parfois un charbon local, comme l'anthrax chez l'homme, il ne faut pas l'attribuer à la paralysie des filets sympathiques. Nous n'avons en effet jamais observé, dans nos expériences, des œdèmes charbonneux locaux sans que les animaux soient morts, les uns plus rapidement, les autres plus tardivement.

En troisième lieu, il faut se demander si, à force égale du virus, la durée de l'incubation est influencée par la section du sympathique. Cette question ne peut pas être résolue par

la marche de la température, parce que la mort par l'infection charbonneuse peut survenir très rapidement ou assez tardivement après le début de la fièvre et parce que le début même de la fièvre n'indique pas toujours si l'animal est déjà en proie au charbon ou s'il est atteint d'une infection secondaire. Dans notre cinquième expérience, le témoin n'a presque pas eu de fièvre, et cependant il est bien mort du charbon; le lapin n° 1 avait de la fièvre pendant quatre à cinq jours et a vécu plus longtemps que le témoin. La température de l'oreille nous renseigne encore moins sur ce sujet. La question de la durée de l'incubation ne saurait donc être élucidée à l'aide de la courbe thermométrique, parce que la marche de la température n'est pas assez étudiée dans cette maladie. Il faut s'adresser à une autre maladie et à un autre symptôme, par exemple au tétanos, où les phénomènes musculo-nerveux sont très typiques. Nous y reviendrons, car nous étudions en ce moment l'action des sections nerveuses sur l'évolution du tétanos.

Un fait indubitable se dégage de nos expériences, c'est l'influence retardante de la paralysie vaso-motrice sur la mort des lapins inoculés avec du charbon à l'oreille énervée. Est-ce en prolongeant la période d'incubation, est-ce en provoquant des phénomènes réflexes dans les autres organes que la section du sympathique exerce son action? Il serait difficile de se rallier à cette deuxième hypothèse. Il faut bien admettre que la paralysie des vaso-moteurs s'oppose à l'irruption des bactéridies dans le torrent circulatoire; mais, nous le répétons, la marche de la température ne le démontre nullement.

Des deux voies de propagation des virus, voie lymphatique et voie sanguine, l'une pourrait offrir une plus grande résistance, par suite de la section du sympathique? Un moment, M. Arloing croyait que la voie lymphatique servirait de préférence à la propagation du charbon chez les animaux sains, et la voie sanguine, chez les animaux dont les vaso-moteurs sont paralysés. Mais notre maître s'est bien vite aperçu que le ganglion préauriculaire est au moins aussi souvent affecté par le processus charbonneux chez les animaux mutilés que chez les témoins. En outre, dans une maladie locale qui fait

son évolution exclusivement dans le système lymphatique, l'érysipèle, la section du sympathique ne supprime pas l'évolution de la maladie. Il est vrai que M. Roger a vu, dans ces conditions, l'érysipèle évoluer d'une façon plus bénigne. Mais M. Roger n'a pas songé un seul instant à inscrire cette bénignité au compte de l'influence directe sur les lymphatiques qui serait inexplicable. C'est le contraire qui pourrait trouver une explication, si l'on arrivait jamais à trouver des vaso-moteurs pour les vaisseaux lymphatiques. On ne sait donc rien sur la rapidité de la propagation des virus en général, du charbon en particulier, par les lymphatiques, après la section du sympathique.

Quant à la propagation par la voie sanguine, elle doit être facilitée en tant que la résorption est accélérée. Mais les bactéridies charbonneuses ne sont pas résorbées par le sang, elles y pénètrent d'une manière active. Or, la section du sympathique produit deux changements qui tous les deux concourent à la défense de l'organisme contre le virus. C'est en premier lieu la diapédèse exagérée que M. Roger invoque pour expliquer ses observations sur l'érysipèle et qui joue un rôle important, d'après M. Metchnikoff, surtout dans le charbon. Mais il y a une autre circonstance qu'on ne doit pas négliger : c'est l'élévation de la température de l'oreille par suite de la congestion sanguine après la section du sympathique. Ainsi que nous l'avons dit plus haut, nous ne connaissons pas d'une manière directe quelle est la température des tissus. Mais nous savons, grâce à M. Chauveau, qu'une température de 42° peut être dysgénésique pour les bactéridies charbonneuses. Celles-ci s'atténueraient, perdraient de leur virulence et, bien que la période d'incubation ne soit pas abrégée, elles mettraient plus de temps pour produire le résultat final, la mort de l'animal. C'est une explication qui certes n'a pas la valeur d'une démonstration expérimentale, mais qui correspond bien à nos conceptions modernes sur les degrés de virulence des microbes et de résistance de l'organisme. Dans cette hypothèse, on pourrait admettre la possibilité de l'immunité d'un certain nombre d'animaux à vaso-moteurs paralysés. Si nous n'admettons pas catégoriquement l'exis-

tence de cette immunité, c'est parce que nos observations ne portent pas sur un nombre assez considérable d'animaux.

En terminant, présentons sous la forme de tableaux les résultats réunis des cinq expériences. Examinons d'abord la durée de survie comparée chez les témoins et chez les animaux dont le sympathique est coupé.

De ce tableau résulte : 1° que la survie des lapins dont les vaso-moteurs sont paralysés est plus longue que celle des témoins ; 2° que les lapins opérés ont été plus souvent réfractaires au virus charbonneux que les témoins.

Le moment de l'inoculation après la section du sympathique n'est pas sans influence sur les effets de l'inoculation. Les tableaux ci-après montrent quelle est cette influence.

LAPINS TÉMOINS		LAPINS DONT LE SYMPATHIQUE EST COUPÉ	
Nombre	Survie après l'inoculation.	Nombre	Survie après l'inoculation.
1	2 jours.	1	1 jour trois quarts[1].
3	2 — et demi.	2	2 à 3 —
2	2 — trois quarts.	2	3 à 4 —
1	3 —	1	4 — et demi.
1	Réfractaire.	1	6 —
		3	Réfractaires.

1. Ce lapin était malade au moment de l'inoculation.

NOMBRE des LAPINS.	MOMENT DE L'INOCULATION APRÈS LA SECTION DU SYMPATHIQUE. Temps en heures.	DURÉE DU SURVIE EN JOURS.
3	1 heure.	2 jours 1/2, 6, réfractaire.
1	6 —	3 — 1/2
2	8 —	4,4 — 1/2
2	16 —	3 — réfractaire.
1	24 —	1 — 3/4[1]
1	60 —	Réfractaire.

1. L'animal est malade au moment de l'inoculation.

On dirait que les effets de l'inoculation ont été d'autant plus favorables que l'inoculation suivait de plus près l'opération. Mais le nombre d'animaux est trop restreint pour permettre une conclusion ferme.

II. — Influence de la section des nerfs sensitifs sur l'évolution de l'infection charbonneuse.

Les résultats qu'on obtient par suite de la section des nerfs sensitifs, avec l'inoculation du virus charbonneux, sont d'une interprétation beaucoup plus difficile que ceux obtenus après la section du sympathique. La raison principale en est que les branches nerveuses sensitives conduisent, sur leur parcours jusqu'à la terminaison cutanée, des filets vaso-moteurs et que nous ne possédons aucun moyen pour laisser intacts ces filets, lorsque nous sectionnons toutes les branches sensitives qui se rendent à une région anatomique. Par conséquent, si les effets de la paralysie sensitive ne sont pas de même nature que ceux de la paralysie vaso-motrice, on obtiendra une résultante des deux effets contraires, dans laquelle il sera nécessaire de faire la part de chacun d'eux.

Dans son travail sur l'influence de la paralysie sensitive sur l'évolution de l'érysipèle chez le lapin, M. Roger dit qu'il a sectionné le nerf auriculo-cervical et qu'il a obtenu l'anesthésie de la partie moyenne du pavillon de l'oreille. Nous avons pensé que, dans une étude sur une maladie générale, comme le sang de rate, il ne faut pas se borner à anesthésier le point précis où on fait l'inoculation et qu'il convient d'obtenir l'anesthésie d'une région aussi étendue que possible. Les travaux de MM. Arloing et L. Tripier ont en effet montré le rôle considérable que joue la sensibilité récurrente dans l'innervation de toute région cutanée, rôle qui fait que la section d'un seul nerf allant dans une région ne supprime pas toujours la sensibilité, mais la diminue seulement plus ou moins. Nous avons donc, dans toutes nos expériences sur l'influence des nerfs sensitifs, sectionné non seulement le grand nerf auriculo-cervical qui accompagne l'artère carotide externe, mais aussi le petit nerf auriculaire qui émane des mus-

cles cervicaux pour se rendre au bord antérieur de l'oreille. Nous avons sectionné deux nerfs qui se distribuent l'un sur le bord antérieur de l'oreille, l'autre sur le bord postérieur. Notre incision cutanée commence à 1 ou 2 centimètres en dehors de la pointe du cartilage qui marque l'extrémité inférieure de la base de l'oreille et va sur une longueur de 4 centimètres en bas le long du bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien. En écartant légèrement la lèvre antérieure de la peau, on trouve facilement l'artère carotide et en avant de l'artère le grand nerf auriculaire : on commence par sectionner celui-ci. Puis en écartant la lèvre postérieure de la peau, on fait une boutonnière dans le muscle trapèze ce qui suffit pour trouver le petit auriculaire.

Pour mettre les témoins dans les mêmes conditions de réceptivité que les animaux dont on énerve l'oreille destinée à recevoir le virus, nous avons pratiqué, sur eux, les mêmes sections nerveuses du côté opposé à celui que nous avions choisi pour faire l'inoculation. Dans toutes nos expériences, on inoculait des cultures de charbon à la lancette à l'oreille gauche. Certains lapins ont subi la section des nerfs sensitifs de l'oreille du côté gauche ; les autres, les témoins, ont subi la même opération du côté droit. La section des nerfs sensitifs ne donne pas prise à la même objection qu'on a faite à propos de la section du sympathique (Samuel, Ochotine), c'est-à-dire que l'oreille opposée à la paralysie vaso-motrice est dans un état d'anémie. Il est vrai que la section des branches sensitives entraîne la section d'une partie des filets vaso-moteurs, de sorte que l'opposition entre l'état d'anesthésie et de sensibilité normale de l'oreille se complique d'un phénomène d'hyperémie et d'anémie partielles. Mais cette opposition est jusqu'à un certain point inévitable, puisque les lapins inoculés du côté énervé présentent toujours de l'hyperémie partielle dans l'oreille inoculée.

Expérience I. — 22 *avril* 1891, 4 h. du soir. On pratique la section des deux nerfs sensitifs de l'oreille sur quatre lapins : sur trois lapins du côté gauche, sur le quatrième du côté droit. C'est le quatrième lapin qui servira de témoin. Tous les quatre lapins reçoivent quatre piqûres à la lancette avec du charbon provenant d'un cobaye mort de

sang de rate la veille, de sorte que le bouillon de culture est âgé de 24 heures; tous les quatre sont inoculés du côté gauche.

Lapin 1 est inoculé immédiatement après la section;
Lapin 2 est inoculé une heure après la section;
Lapin 3 est inoculé 16 heures après la section:
Le témoin est inoculé 24 heures après la section.
Voici la marche de la température :

	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4.
Avant la section . .	38°,6	38°,1	39°,4	39°,9
23 avril, 9 h. matin.	39°,2	39°,5	39°,3	39°,6
24 — 4 h. soir. .	39°,0	39°,3	39°,4	39°,6
25 — —	39°,8	39°,2	39°,1	39°,2
26 — 10 h. matin.	38°,2	39°,4	37°,1	39°,1
27 — 4 h. soir. .	Mort dans la nuit.	40°,8	Mort dans la nuit.	40°,0
28 —		40°,8 mort.		37°,3 mort.

L'oreille énervée est plus chaude que l'autre, chez les quatre lapins, évidemment par suite de la section des filets vaso-moteurs. Pas de différence entre les deux pupilles. Cet état est constant chez tous les lapins, avant l'inoculation. Après l'inoculation, voici ce qui se passe : chez les trois lapins qui ont reçu le virus dans l'oreille énervée, on note tous les jours l'accroissement de la chaleur du côté énervé et inoculé, on note aussi de la rougeur avec œdème. Chez le lapin témoin, il y a, avant l'inoculation, de la chaleur du côté énervé; le lendemain après l'inoculation, les deux oreilles paraissent chaudes, peut-être existe-t-il une légère différence en faveur de l'oreille énervée. Enfin, le jour de la mort, les oreilles se refroidissent des deux côtés, ce qui n'a rien d'étonnant.

La durée de la survie a été :

Lapin I..	4 jours 1/2.
Lapin II	6 jours 2 heures.
Lapin III	3 jours 3/4.
Lapin IV.	5 jours.

Un lapin opéré a donc survécu à l'inoculation plus longtemps que le lapin témoin, deux autres ont vécu moins longtemps. En tenant compte des effets retardants dus à la section des filets sympathiques, on admettra que la section des nerfs sensitifs de l'oreille accélère la mort par l'infection charbonneuse.

Nous n'avons pas besoin de dire qu'à l'autopsie on s'assure : 1° que les nerfs sensitifs sont bien sectionnés; 2° que les animaux sont morts du charbon et non d'une autre cause.

EXPÉRIENCE II. — 4 *mai* 1891. — L'expérience précédente pèche par le petit nombre des témoins. C'est pourquoi, dans cette expérience, on en augmente le nombre.

Cinq lapins subissent la section des nerfs sensitifs de l'oreille du côté gauche. Deux reçoivent le virus immédiatement après la section à gauche ; les trois autres sont inoculés à droite.

Le virus est inoculé cette fois non pas à la lancette, mais à l'aide d'une seringue de Pravaz; chaque lapin reçoit dans le tissu conjonctif de l'oreille 1/10 de cent. cube d'une culture faite avec le sang du cœur d'un lapin mort du charbon le 27 avril 1891. Le charbon doit être virulent puisqu'il provient d'un lapin mort récemment.

Or aucun des lapins n'est mort; tous ont présenté une légère élévation de la température, de l'empâtement ou bien des nodules à l'oreille inoculée, des phénomènes vaso-moteurs conformes aux observations de la première expérience, mais au bout de huit à dix jours tous ont été guéris. La marche de la température rectale poursuivie pendant quelques jours a été la suivante :

	I	II	III	IV	V.
8 mai.	39°,3	39°,9	39°,2	39°,5	39°,6
9 —	39°,6	40°,6	39°,3	40°,1	39°,8
10 —	39°,9	39°,5	39°,2	39°,1	39°,3
11 —	39°,7	39°,6	39°,2	39°,9	39°,8
12 —	39°,8	39°,6	39°,6	40°,9	39°,8

Il est impossible de dire, d'après la courbe thermométrique, si ce sont les témoins ou les autres qui sont le moins malades.

Cette expérience montre que les variations de réceptivité ou de virulence sont beaucoup plus importantes pour la survie des lapins après l'inoculation charbonneuse, que les sections nerveuses. Sous ce rapport nous sommes parfaitement d'accord avec M. Ochotine.

EXPÉRIENCE III. — Il fallait donc recommencer l'expérience, pour établir l'influence de la section des nerfs sensitifs sur la survie des animaux après l'inoculation du charbon.

Une série de 6 lapins est divisée en 3 lots. Tous subissent la section des nerfs sensitifs à l'oreille gauche. Les deux premiers sont inoculés immédiatement après la section, l'un à l'oreille gauche, l'autre à l'oreille droite. Deux autres sont inoculés six heures après l'opération, l'un du côté de la section, l'autre du côté opposé. Les deux derniers reçoivent le virus vingt-quatre heures après l'opération l'un du côté énervé, l'autre du côté sain.

Voici d'abord la marche de la température rectale :

Lapins :	I	II	III	IV	V	VI.
Poids :	1^{kil},925	2^{kil},50	1^{kil},825	1^{kil},450	2^{kil},450	2^{kil},350
9 *juin*.						
Avant la section.	39°,3	39°,3	38°,7	39°,0	39°,0	39°,1
Après la section nerveuse . .	38°,3	38°,9	37°,8	38°,3	38°,7	39°,2
10 *juin*, matin .	39°,0	39°,6	38°,9	39°,3		
— soir. .	39°,5	39°,4	39°,0	39°,0	39°,1	39°,0
11 —	39°,6	Mort à 4 h. s.	39°,3	39°,3	39°,4	40°,8
12 —	40°,8	—	39°,4	39°,5	Mort dans la nuit.	41°,0 Mort.
13 —	mort à 9 h. m.	—	39°,0	39°,0		
14 —	—	—	39°,4	40°,1		
15 —	—	—	38°,9	39°,4		
			Se portent bien.			

On remarquera, en passant, qu'à l'exception du lapin 6, tous les autres ont présenté un abaissement de la température centrale par suite de la section des nerfs sensitifs. L'inoculation faite à ce moment devrait donc trouver des conditions favorables pour l'évolution de la maladie. Il n'en a rien été. Notre expérience ne nous a pas apporté les éclaircissements désirés.

1er *lot. Inoculation immédiate.* — Nous devons remarquer ici que, par erreur, le lapin 2 a été inoculé deux fois; il a donc reçu deux fois plus de virus que son camarade. Le lendemain de l'inoculation, le lapin 1 présente peu de phénomènes locaux, pas de tuméfaction du ganglion préauriculaire, le lapin 2 a l'oreille inoculée plus chaude que l'oreille énervée; au point d'inoculation il y a un nodule assez épais, l'oreille est œdémateuse, le ganglion préauriculaire est tuméfié.

Survie du lapin I. . . . . 90 heures.
Survie du lapin II . . . . 48 heures.

Le témoin est donc mort presque deux fois plus vite que le lapin inoculé du côté de l'énervation. S'il était vrai que la section des nerfs sensitifs accélère l'évolution du charbon, cette influence serait beaucoup moins considérable que celle de la quantité du virus.

2e *lot. Inoculation 24 h. après la section.* — Pas de phénomènes inflammatoires à l'oreille, pas de tuméfaction du ganglion préauriculaire. Les phénomènes congestifs sont en rapport avec la section des filets sympathiques.

Les deux lapins restent vivants. Nous avons ici la répétition de notre deuxième expérience où la réceptivité individuelle se montre plus importante que l'influence des sections nerveuses.

3e *lot. Inoculation 24 h. après la section.* — Les phénomènes locaux sont peu marqués. Il y a toutefois au bout de 1 à 2 jours tuméfaction du ganglion préauriculaire.

Survie du lapin V . . . . 36 heures.
Survie du lapin VI . . . . 77 heures.

De même que pour le premier lot, on s'assure à l'autopsie que les nerfs ont été bien sectionnés et que les lapins sont morts de la maladie qu'on leur a inoculée.

Ici le témoin a vécu deux fois plus longtemps que le lapin énervé. D'après cette expérience, la section des nerfs sensitifs hâterait l'infection charbonneuse.

En réunissant les résultats de la troisième expérience dans un tableau, on voit combien peu saillants sont les effets de la section des nerfs sensitifs.

En comparant le lapin 1 avec le témoin 6, on voit combien peu certaine est l'influence aggravante de la section des nerfs sensitifs. En défalquant la part qui revient à la section des filets sympathiques, on admettra une faible influence de la suppression de la sensibilité sur la rapidité de l'infection.

Quant à l'influence du temps qui s'est écoulé depuis la section jusqu'à l'inoculation, elle est difficile à saisir, du moment que les effets de la section elle-même sont si peu marqués.

Si l'on envisage ensemble les trois expériences sur la section des nerfs sensitifs, on voit que sur les quinze lapins, dont sept témoins, sept ont acquis l'immunité, parmi lesquels trois avaient été inoculés à l'oreille énervée, quatre à l'oreille opposée. La proportion des animaux réfractaires, plus grande pour les lapins qui ont subi la section du sympathique, est plus faible pour les animaux qui on supporté la section des nerfs sensitifs.

La durée de la survie a été :

7 témoins, 2 jours; 3 jours 1/4; 5 jours; immunité, immunité, immunité, immunité.

4 lapins inoculés, immédiatement après la section, 3 jours 3/4; 4 jours 1/2, immunité, immunité.

1 lapin inoculé,	1	heure	après la section,		6 jours.
1	—	6	—	—	immunité.
1	—	16	—	—	3 jours 3/4.
1	—	24	—	—	2 jours.

Il semblerait que la survie soit d'autant moins longue que

les lapins ont perdu la sensibilité de la région inoculée depuis plus longtemps. Mais le nombre d'animaux soumis à l'expérience est trop restreint pour en tirer une conclusion ferme.

Voici les tableaux qui représentent la survie des animaux :

LAPINS TÉMOINS.		LAPINS ÉNERVÉS.	
NOMBRE	SURVIE APRÈS L'INOCULATION.	NOMBRE	SURVIE APRÈS L'INOCULATION.
1	2 jours.	1	2 jours.
1	3 — un quart.	2	3 — trois quarts.
1	5 —	1	4 — et demi.
4	Réfractaires.	1	6 —
		3	Réfractaires.

De nos expériences nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° L'influence de la paralysie vaso-motrice sur l'évolution de l'infection charbonneuse après l'inoculation du virus charbonneux à l'oreille paralysée ne saurait être mise en doute. La paralysie vaso-motrice retarde la mort des animaux. Cette influence est d'autant plus marquée que l'inoculation suit de plus près la section du sympathique.

2° L'influence de l'abolition de la sensibilité sur l'évolution de l'infection charbonneuse, après l'inoculation du virus charbonneux à l'oreille énervée, est plus difficile à mettre en évidence. En effet la paralysie des filets vaso-moteurs contenus dans les branches des nerfs sensitifs complique les effets de la section nerveuse. En faisant la part de l'influence des filets sympathiques, il paraîtrait que la perte de la sensibilité de l'oreille a pour conséquence d'accélérer l'évolution du processus charbonneux, et cela d'autant plus que la perte de la sensibilité persiste depuis plus longtemps.

3° Les influences nerveuses sur l'évolution du charbon, bien que certaines, sont peu marquées. Leur rôle n'est pas aussi considérable qu'on semble le croire, du moins en ce qui touche la première période de l'évolution du charbon, le stade d'incubation. Les variations de virulence des cultures, le degré de réceptivité individuelle dans la même espèce, en-

fin l'état de santé ou de maladie ont une influence beaucoup plus marquée sur l'issue de l'infection et sur la durée de la survie.

4° La proportion des cas où les animaux ont été réfractaires à l'infection charbonneuse, chez les lapins opérés et chez les témoins, semblerait indiquer que la section du sympathique confère aux animaux une certaine résistance dans le sens de l'immunité, tandis que la section des nerfs sensitifs, loin d'augmenter la résistance, augmente la susceptibilité des animaux pour le virus charbonneux. Mais une étude approfondie des détails des expériences montre qu'une telle conclusion serait prématurée. Il s'agit ici plutôt des différences résultant de la résistance individuelle que de l'influence du système nerveux.

5° Les sections nerveuses n'ont aucune influence appréciable sur la détermination de la voie par laquelle doit se faire la généralisation de l'infection après une inoculation locale. La voie lymphatique sert, dans la majorité des cas, comme voie principale. Dans ces cas-là, on peut voir les sections nerveuses produire l'influence indiquée ci-dessus. Lorsque le virus charbonneux a pénétré dans la circulation, l'action des nerfs soit vaso-moteurs, soit sensitifs, est probablement nulle.

IV

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LA

TOXICITÉ DU VIBRION AVICIDE

(VIBRIO METCHNIKOWI GAMALEIA)

Par M. M. WOLKOW de Saint-Pétersbourg.

I

Notions historiques sur la toxicité du vibrion. — Mode de préparation des cultures, leur aspect microscopique, etc. — Virulence des cultures. — Quelques observations sur la virulence des cultures aérobies et anaérobies.

Le vibrion avicide, *vibrio Metchnikowi*, a été découvert par M. Gamaléia[1] en 1888 dans une maladie infectieuse des oiseaux (gastro-entérite cholérique). Depuis, plusieurs travaux ont été publiés sur ce microbe et particulièrement consacrés à la question de la vaccination contre le vibrion avicide et à ses rapports avec le vibrion du choléra asiatique. L'action toxique de ce microbe n'a pas encore été l'objet d'études détaillées. Pour essayer de combler cette lacune, nous avons entrepris nos expériences dont nous allons exposer les résultats dans le présent mémoire. Nos recherches se rapportent toutes aux cultures du vibrion faites dans le bouillon. Ce

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, 482.

présent travail est donc une nouvelle contribution à l'étude des poisons bactériens contenus dans les parties solubles et aussi dans les parties insolubles des cultures.

Les premières observations concernant le pouvoir toxique des cultures vibrioniennes appartiennent également à M. Gamaléia[1]. Dans son mémoire sur la vaccination chimique il a fait connaître que la culture du vibrion dans le bouillon, stérilisée à 120° pendant une demi-heure, avait une action toxique pour certains animaux (notamment les cobayes, pigeons, poules, chiens et moutons); cette propriété toxique augmente si on laisse reposer le liquide pendant quelques jours. D'après l'interprétation de M. Gamaléia, la substance toxique est contenue dans les zooglées des vibrions; elle ne se dissout que lentement dans le liquide environnant; après que les bactéries ont été tuées par la chaleur, cette diffusion continue, contribuant à accroître l'activité du liquide. Tout récemment parut le travail de M. Pfeiffer, qui est consacré en partie à la toxicité du vibrion avicide. Nous allons entrer plus loin dans les détails de ces deux travaux.

Pour préparer nos cultures, nous sommes parti d'une culture du vibrion sur gélose, que nous avons obtenue à l'Institut Pasteur. Pour renforcer la virulence des microbes, nous avons fait des passages à travers des pigeons; ces derniers, inoculés avec du sang contenant des vibrions, mouraient au bout de douze à vingt heures. Les premières cultures dans le bouillon, destinées aux expériences d'épreuves, ont été obtenues avec le sang des pigeons, tandis que pour les autres expériences nous nous sommes toujours servi de cultures préparées au moyen de l'ensemencement avec du sang de cobayes tués par l'inoculation vibrionienne. Nous avons choisi ce moyen, puisque toutes les expériences ont été faites avec ces animaux. Pour contrôler la virulence d'une culture, on en inoculait quelques gouttes à un cobaye; le sang du même animal mort par septicémie vibrionienne servait à ensemencer une autre série de cultures.

Au point de vue morphologique, nos cultures n'offraient

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, 542.

rien de particulier. Les cultures dans le bouillon présentaient toujours une grande variabilité des formes des microbes, tantôt très courtes, légèrement recourbées, tantôt étendues en longues spirilles.

De faibles quantités de ces cultures, des traces même, suffisaient à tuer rapidement les animaux. Une piqûre dans le muscle pectoral du pigeon, faite au moyen d'un tube effilé contenant une goutte de culture, était suffisante pour rendre l'animal malade et le faire mourir. Les cobayes périssaient avec une régularité presque constante au bout de sept heures à sept heures et demie avec les symptômes bien connus de la septicémie vibrionienne. Nous allons citer un exemple :

Cobaye de 450 grammes, inoculé dans la cavité du péritoine à 11 h. et demie du matin. — 1 h. et demie après l'inoculation : température, 39°. — 3 h. : température 38°,2, l'animal devient souffrant, refuse la nourriture. — 3 h. et demie : température 35°,8, l'état est très aggravé : l'animal reste immobile au fond de la cage, couché sur le flanc. — 4 h. trois quarts : le cobaye est extrêmement faible, la température est au-dessous de 34°, la peau est froide, le sphincter de l'anus est paralysé. — 6 h. 25, mort.

A l'*autopsie* on trouve l'endroit de l'inoculation très hyperémié et œdémateux. Péritonite hémorragique ; hyperémie très considérable de l'intestin. Le liquide péritonéal, examiné au microscope, présente une véritable culture pure des vibrions en formes régulières des virgules qui se colorent d'une façon très intense. Le sang, retiré du cœur, contient aussi des vibrions, mais en quantité assez faible.

Bien que nos expériences sur les animaux aient toujours été faites avec les cultures *aérobies*, nous avons institué aussi quelques essais avec les cultures *anaérobies* pour savoir si la virulence de ces dernières différerait de celle des cultures aérobies. Nous avons ensemencé du bouillon de pied de veau avec le sang d'un cobaye mort de la septicémie vibrionienne, et nous avons laissé la culture se développer dans une atmosphère d'hydrogène et à la température de 38°. Le développement fut très faible; au bout de quatorze jours le liquide devint trouble, mais d'une façon peu prononcée et sans formation de dépôt. En même temps, les cultures aérobies de contrôle, dont les surfaces étaient couvertes de voiles épais

de microbes, présentaient une pullulation extrêmement abondante de ces derniers.

24 *mars*. — Un cobaye reçut 1 cc. de culture anaérobie dans la cavité du péritoine, à 11 h. et demie. — 4 h. et demie : l'animal ne présente aucun symptôme morbide, température 38°,1. — 6 h. et demie : température 39°,1. Le cobaye se porte bien.

25 *mars*. — 8 h., température : 40°. — 1 h., 39°,5. — 5 h. 30, température : 39°,1. L'animal ne mange pas. — 26 mars, à 9 heures du matin, le cobaye a été trouvé mort.

A l'*autopsie*, les muscles abdominaux, dans une très grande étendue autour de l'endroit de l'inoculation, présentent une hyperémie extrêmement intense et une imbibition œdémateuse. Dans la cavité du péritoine, exsudat hémorragique très abondant; intestin hyperémié; hyperémie et œdème du diaphragme. Le tube digestif contient un liquide muqueux, légèrement coloré par du sang. Poumons anémiques. — Immense abondance de vibrions dans le liquide péritonéal, ainsi que dans le sang retiré du cœur. Ce sang, ensemencé sur la gélose, produit une culture aérobie très caractéristique du vibrion.

Cette différence dans l'action d'une culture aérobie et anaérobie ne peut pas être expliquée évidemment par la faible quantité de microbes qui se développent dans les conditions de l'anaérobiose. Nous avons vu nos animaux succomber avec des quantités de cultures aérobies véritablement minimes. La cause doit être plutôt considérée dans les propriétés des micro-organismes, ayant pullulé dans les conditions de l'anaérobiose; ces micro-organismes anaérobies, transportés dans les nouvelles conditions d'existence que leur présente l'organisme animal, s'adaptent à ces conditions moins facilement que les microbes aérobies; un certain temps est nécessaire pour que cette adaptation s'accomplisse et que les microbes donnent une génération virulente. D'autant plus instructive paraît l'intensité remarquable des lésions pathologo-anatomiques.

Pour terminer avec les culture anaérobies, mentionnons encore que les matières solubles de ces cultures, privées de germes par filtration sur porcelaine et introduites dans la cavité péritonéale de cobayes, même à la dose de 25 cc., ainsi que les cultures anaérobies stérilisées, injectées dans le péritoine aux doses correspondantes à celles des cultures aérobies stérilisées, n'ont révélé aucune action toxique.

II

Toxicité des cultures stérilisées. — Uniformité des conditions des expériences. — Cultures faites dans le bouillon. — Moyens de stérilisation des cultures. — Examen de l'action des cultures stérilisées prises en bloc. — Caractère de l'empoisonnement. — Cultures récentes et de quatorze jours; cultures dans différents bouillons. — Toxicité des cultures stérilisées par chauffage et par le chloroforme. — Cultures dans le sérum.

Nous passons maintenant à l'étude de la *toxicité relative* des cultures vibrioniennes et de celle de leurs produits, obtenus par divers moyens. Il s'agit de savoir lesquels de ces produits sont les plus actifs: les substances toxiques se trouvent-elles parmi les produits solubles ou s'attachent-elles aux corps des microbes, et quels sont les moyens pour les isoler à l'état le plus pur possible? Puis il fallait étudier la nature et les propriétés de ces substances. Ces études *comparatives* de la toxicité exigent avant tout que les expériences soient faites dans les conditions le plus strictement analogues.

Nous nous sommes servi exclusivement de cultures faites dans le bouillon, notamment dans le bouillon de veau ordinaire et dans celui de pieds de veau simple et glycériné. Le bouillon de pieds de veau, proposé par M. Gamaléia, est un milieu particulièrement favorable pour le développement du vibrion, qui y pousse avec une abondance extrême. La préparation de ce bouillon se faisait d'après la méthode indiquée par M. Gamaléia : on chauffait les pieds de veau hachés avec trois fois leur poids d'eau à l'autoclave à 115° pendant deux heures; puis on passait le liquide par le linge, on le diluait avec le même volume d'eau, on ajoutait 1 p. 100 de peptone et 0,5 p. 100 de sel et un blanc d'œuf, et finalement on chauffait encore le mélange à l'autoclave à 120° pendant une heure. La filtration du liquide présente beaucoup de difficultés; elle se fait très lentement et le liquide filtré n'est pas suffisamment clair. On peut obtenir un liquide très clair en laissant filtrer le bouillon à la température ordinaire, mais alors une partie des substances gélatineuses est retenue par le filtre et la

pullulation des microbes dans le liquide semble se produire avec moins d'abondance. Le meilleur moyen est la filtration à l'autoclave à 115°; une heure (pour un litre de bouillon) suffit pour cette opération et le liquide filtré est suffisamment clair. On distribue le bouillon dans des ballons de 100 cc. de capacité, et on le soumet à la stérilisation définitive. Nous ensemencions toujours chaque ballon de bouillon avec une goutte de sang d'un cobaye qui venait de succomber par septicémie vibrionienne; les ballons ensemencés étaient mis à l'étuve, où on les gardait à la température de 36-37°. Après avoir contrôlé la pureté des cultures par l'examen microscopique, on les soumettait aux opérations ultérieures.

Toutes les expériences, dont le nombre total était environ 350, ont été faites *exclusivement sur les cobayes*. Les substances examinées étaient toujours introduites dans la cavité du péritoine au moyen de l'aiguille de Stevenson et Bruce[1]; nous avons choisi ce lieu d'injection à cause des très considérables quantités de produits que nous avions souvent à introduire. Après l'inoculation, les animaux restaient en observation jusqu'à ce que l'effet de la substance introduite fût établi; on mesurait la température toutes les deux ou trois heures le premier jour et trois fois par jour les jours suivants. Les animaux guéris ne servaient plus pour les expériences. Les autopsies avaient lieu le plus vite possible après la mort, on examinait toujours le liquide péritonéal — en cas d'exsudat — et le sang au microscope et au moyen d'ensemencement sur la gélose. Nous avons écarté toutes les expériences dans lesquelles nous avions trouvé des microbes étrangers dans le sang et dont la pureté au point de vue bactériologique pouvait être considérée comme compromise.

Parmi les *moyens de tuer les vibrions*, microbes d'une résistance peu considérable et qui périssent sous l'action d'agents relativement peu énergiques, nous avons étudié l'action du chauffage à 50° pendant une heure et à 115° à l'autoclave pendant un quart d'heure. Dans le premier cas, les cultures, renfermées dans des ballons scellés, étaient plongées dans de l'eau

1. *Centralblatt f. Bacteriologie*, 1891, IX, 689.

à la température de 60°; l'évaporation des produits volatils, par conséquent, n'avait pas lieu. Puis nous avons étudié l'action de substances chimiques qui peuvent être considérées comme incapables de produire des modifications profondes dans la composition des corps bactériens et de leurs produits : substances telles que l'essence de moutarde, le chloroforme surtout.

Nous passons maintenant à l'examen en bloc des cultures stérilisées et commençons par l'étude de la toxicité des cultures, préparées dans *différents bouillons*. Nous avons pu constater que les cultures faites dans le bouillon de veau ordinaire se montraient, *ceteris paribus*, moins toxiques que les cultures dans le bouillon de pieds de veau. Ainsi par exemple 12 cc. d'une culture de quatorze jours dans le bouillon ordinaire, stérilisée à 115°, n'ont tué le cobaye que dans trois jours; 6 et même 12 cc. de la même culture, stérilisée à 60°, n'ont produit aucun effet, pas même un abaissement de la température; les animaux restèrent sains. Les cultures faites dans le bouillon de pieds de veau, stérilisées à 115° et injectées à des doses de 6 cc. tuaient ordinairement les cobayes au bout de dix-huit à trente heures. La température commençait à baisser quelquefois dès le début de l'expérience, mais le plus souvent deux ou trois heures après l'opération; les animaux prenaient en même temps l'air souffrant, restaient immobiles au fond de leurs cages, l'état de prostration augmentait et la mort survenait lentement et sans phénomènes convulsifs. A l'autopsie on trouvait dans tous les cas une péritonite exsudative très prononcée, de l'hyperémie du tube digestif; le foie, la rate, les poumons ne présentaient pas de lésions macroscopiques, et à l'examen microscopique du foie — dans quelques cas — on n'a pas trouvé de lésion du tissu hépatique.

Les cultures faites dans le bouillon de pieds de veau, additionné de 4 p. 100 de glycérine, se sont montrées aussi toxiques que les cultures dans le même bouillon non glycériné. 6 cc. d'une culture dans le bouillon glycériné ont tué un cobaye au bout de vingt-quatre heures, 12 cc. au bout de dix-sept heures, 20 cc. au bout de sept heures; à peu près les mêmes résultats étaient obtenus dans les expériences avec les

cultures ayant le même âge (quatorze jours) et faites dans le bouillon non glycériné.

Le pouvoir toxique des cultures dépend incontestablement de leur âge; les cultures récentes sont toujours moins toxiques. Nous parlerons ici uniquement des cultures faites dans le bouillon de pieds de veau et stérilisées à 110°. Ainsi 8 cc. d'une culture de six jours, inoculés à un cobaye (470 grammes), n'ont produit aucun effet; une culture de huit jours, inoculée à la dose de 12 cc. (cobaye de 505 grammes), n'a provoqué qu'un abaissement passager de la température : trois heures après l'opération : 36°; six heures : 37°,1 ; neuf heures et demie : 38°,2; après quoi l'animal s'est rétabli complètement.

Si l'on *conserve* les cultures stérilisées pendant un temps prolongé, leur toxicité augmente considérablement; le fait a été constaté pour la première fois par M. Gamaléia. Ainsi par exemple, dans nos expériences, 6 cc. d'une culture de quatorze jours (stérilisée à 115°) ont fait succomber un cobaye dans dix-huit heures; la même culture, conservée pendant six semaines, tuait un cobaye à la dose de 3 cc. au bout de vingt-trois heures. La culture du 30 décembre, inoculée à la dose de 6 cc., n'a pas tué un cobaye de 390 grammes; la même culture, conservée pendant quatre-vingt-cinq jours et inoculée à la dose de 2 cc., a produit un abaissement de la température très considérable (34°,5 cinq heures après l'opération, 35°,6 huit heures); 4 cc. de cette culture ont tué un cobaye de 605 grammes dans cinq heures et demie.

Lorsqu'on laisse reposer les cultures stérilisées pendant longtemps, les corps des bactéries se précipitent peu à peu au fond du ballon, et au bout de deux semaines le mélange se divise en dépôt et en liquide très clair. Ce liquide a des propriétés très toxiques; nous en reparlerons en traitant la question de toxicité comparée des cultures et de leurs produits (chapitre IV).

Le mode de *stérilisation* des cultures exerce aussi une influence considérable sur leur toxicité. Si l'on compare la toxicité des cultures stérilisées au moyen de chauffage à 115° pendant un quart d'heure et celle des cultures stérilisées à

60° pendant une heure, on peut bien remarquer que ces dernières agissent d'une façon plus faible. Ainsi, par exemple :

Culture de quatorze jours dans du bouillon ordinaire :

Mode de stérilisat.	Poids des anim.	Dose.	Température.		
—	—	—			
115°	570 gr.	12 cc.	3 h. : 38°,5	6 h. : 37°,9	Mort au 3e jour.
60°	560	12	— 39°,2	— 38°,5	Reste vivant.

Culture de quatorze jours dans du bouillon de pieds de veau glycériné :

115°	565 gr.	6 cc.	Mort dans 24 heures.			
115°	565	12	— 7 —			
60°	475	6	2 h. : 37°,4	4 h. : 38°,2	5 h. 1/2 : 39°,2.	Guéri.
60°	455	12	— 38°,3	— 38°,3	— 38°,6	Guéri.

Des résultats analogues ont été obtenus avec les cultures stérilisées par l'action de l'essence de moutarde et du chloroforme ; la plupart des expériences ont été faites avec ce dernier. Si on ajoute quelques centimètres cubes de chloroforme à 100 cc. de culture et laisse reposer la culture pendant quarante-huit heures en empêchant l'évaporation du chloroforme, on tue les vibrions d'une façon sûre ; alors on fait évaporer le chloroforme à la température de 38°. Les cultures stérilisées par ce moyen agissaient plus faiblement que les cultures chauffées à 115° ; voici quelques exemples :

Culture de quatorze jours dans du bouillon de pieds de veau :

Mode de stérilisat.	Poids des anim.	Dose.	Température.				
—	—	—					
	gr.	cc.	2 h.	5 h.	8 h.	30 h.	
115°	510	6	37°,9	35°,5	Mort.		
Chloroforme.	510	6	36°	35°	33°,5	37°,9.	Guéri.

Culture de quatorze jours dans du bouillon de pieds de veau :

	gr.	cc.	4 h.	6 h.	8 h.	22 h.	29 h.
115°	555	6	37°,2	36°,9	36°,4	Mort.	
Chloroforme.	555	6	36°,8	37°,3	39°	35°,5	37°,3. Guéri.

Ainsi le chauffage à 115°, loin de détruire l'action toxique des cultures vibrioniennes, rend ces dernières plus actives que la stérilisation par d'autres moyens. Même à la suite du chauffage répété plusieurs fois — un jour à 115° pendant un quart d'heure, le lendemain à 120° pendant un quart d'heure,

le troisième jour à 120° pendant une heure — les cultures gardent leur activité. La cause de cette augmentation de toxicité au moyen du chauffage peut être attribuée à ce que, à une température plus élevée, les substances toxiques contenues dans le corps des microbes ou dans leurs gaines zoogléiques, deviennent plus solubles et ainsi plus aptes à déployer leur activité. Mais il est aussi possible et même plus probable, que par l'action de la température élevée les substances primitives des cultures se décomposent et que leurs produits, dans ce cas les *poisons secondaires*, deviennent plus solubles ou plus toxiques.

En choisissant le chauffage à 115° comme moyen de stérilisation des cultures dans une grande partie de nos expériences, nous avons dû tenir compte de cette possibilité d'une décomposition des substances contenues dans les cultures, et par conséquent de la possibilité de s'éloigner des conditions comparables à celles que présente l'intoxication de l'animal avec les substances élaborées par les microbes pullulant dans son organisme. Mais, pour soumettre les cultures aux opérations ultérieures, pendant lesquelles la toxicité peut s'affaiblir encore, pour en étudier d'une façon détaillée les produits divers et les combinaisons, il fallait partir de substances le plus toxiques que possible. Ce but, le chauffage à 115° paraît le réaliser le mieux.

L'aspect microscopique des cultures stérilisées au chauffage à 115° diffère assez considérablement de celui des cultures traitées par le chloroforme. La coloration se fait aussi bien dans les unes que dans les autres; mais les cultures stérilisées à 115° présentent une plus grande quantité de résidu amorphe et beaucoup moins de formes nettes des vibrions et des spirilles, qui sont réduits souvent à des formes courtes, irrégulières et à peine reconnaissables.

Comme supplément à ce chapitre, nous devons faire une mention des cultures préparées dans le *sérum* de veau. Le développement des vibrions dans ce milieu se fait avec une grande abondance, et au bout de quelques jours le sérum présente une consistance caractéristique; il devient dense, se solidifie de telle façon qu'en renversant le ballon on n'en voit pas couler une goutte de liquide. En outre, le sérum

acquiert une coloration jaune très intense, qui rappelle parfaitement la couleur du jaune d'œuf, et une odeur assez aromatique, tout à fait différente de celle des cultures faites dans le bouillon. Il ne s'agit pas là d'une coagulation, parce que, en ajoutant de l'eau, on peut de nouveau liquéfier le mélange. Deux expériences faites avec une culture dans le sérum stérilisée par l'action du chloroforme et additionnée de son volume d'eau stérilisée, ont révélé son grand pouvoir toxique (même à la dose de 3 cc.).

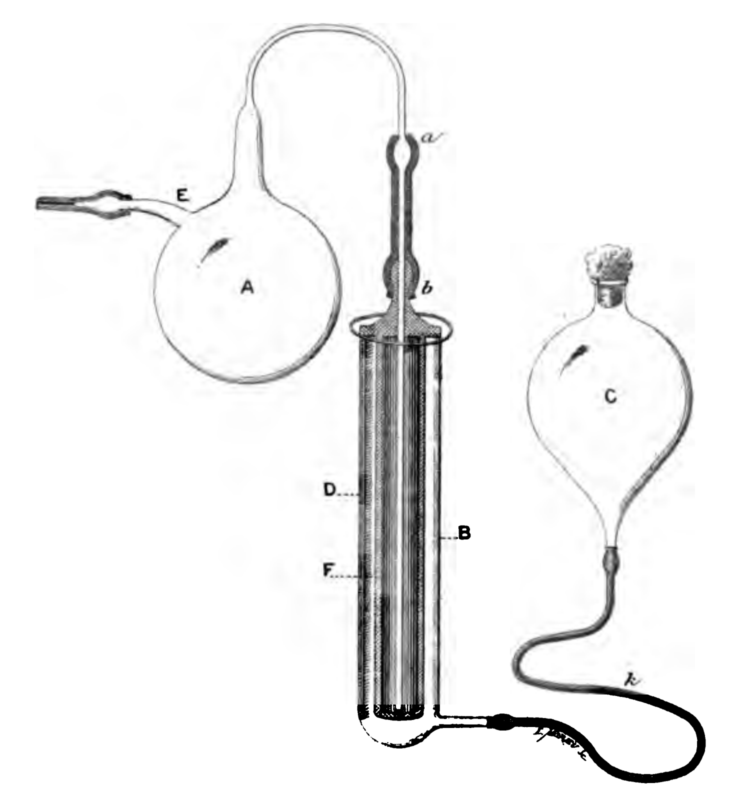
En résumant les résultats obtenus avec les cultures stérilisées, nous voyons que ces cultures sont toxiques et peuvent tuer les cobayes au bout de quelques heures. Ce pouvoir toxique dépend du milieu nutritif; de sorte que les cultures faites dans le bouillon de pieds de veau, probablement par suite d'un développement très abondant des microbes, paraissent être les plus actives. L'activité des cultures récentes est inférieure à celle des cultures âgées de quatorze jours. Les cultures chauffées à 115° sont plus toxiques que les cultures chauffées à 60° ou traitées par le chloroforme. La conservation prolongée des cultures stérilisées augmente considérablement leur pouvoir toxique.

III

Séparation des produits bactériens par filtration. — Appareil construit pour ces expériences.

La toxicité des cultures stérilisées du vibrion avicide que nous venons d'étudier, se rapporte-t-elle aux substances solubles des cultures? ou est-ce dans les corps des bactéries ou dans les produits qui y adhèrent, qu'il faut chercher le poison vibrionien? Pour résoudre cette question, nous avons eu recours au procédé, généralement employé, de la filtration des cultures à travers la bougie de porcelaine. Ce procédé devait démontrer si les substances toxiques vibrioniennes pouvaient passer dans le liquide filtré comme les poisons de la diphtérie et du tétanos. Mais il fallait s'assurer aussi si le résidu de la filtration, comprenant les corps des bactéries avec

leurs produits, qui ne passent pas par la bougie, si ce résidu avait également des propriétés toxiques, et, dans le cas affirmatif, il fallait comparer sa toxicité avec celle du liquide filtré. Pour arriver à ce but, il n'y a qu'un seul moyen : c'est d'obtenir ce résidu en totalité, de le délayer dans un volume d'eau déterminé et d'en étudier la toxicité en quantités com-



parables à celles de la culture et du liquide filtré. Les appareils qui servent ordinairement à la filtration sont peu satisfaisants à cet égard. Dans nos expériences nous nous sommes servi d'un appareil qui permettait, d'une part, de filtrer les cultures d'une façon rapide et certaine, et, d'autre part, de laver le résidu bactérien et de l'obtenir sans pertes appréciables, sans impuretés, et dilué avec une quantité d'eau déterminée.

Nous donnons ci-après la description de cet appareil.

L'appareil est composé :

1° D'un grand ballon à deux cols A (ballon récipient);

2° D'un cylindre de verre B, renfermant une bougie Chamberland F et une brosse D;

3° D'un ballon entonnoir C, et

4° De tubes de caoutchouc, destinés à joindre hermétiquement les parties de l'appareil.

Le ballon A, d'une capacité de 300 à 350 cc., construit en verre assez fort pour tenir le vide, est muni de deux cols; le col E, fermé par un bouchon de ouate, fait communiquer l'appareil avec une trompe à vide. L'autre col est étiré en un long tube, muni du renflement *a*; ce tube passe dans la lumière de la bougie Chamberland F et y pénètre jusqu'au fond. Un tube de caoutchouc (*ab*) à parois épaisses, appliqué sur la tétine de la bougie et sur le renflement, ferme hermétiquement le canal de la bougie, lequel communique ainsi avec l'intérieur du ballon A. La bougie se place dans le cylindre B, qui ne doit pas être trop large, afin que la couche du liquide, comprise entre la bougie et les parois du cylindre, soit plus mince. On fait passer dans le cylindre la brosse D, goupillon aux crins courts, fixé sur un fil de fer, et muni au bout supérieur d'un anneau, qui contourne la surface du cylindre. Les crins de la brosse doivent toucher intimement à la surface de la bougie. Près du fond, le cylindre est muni d'un tube de verre latéral, qui le fait communiquer au moyen d'un tube de caoutchouc K avec l'entonnoir C, portant un col à bec.

L'entonnoir C se ferme avec un bouchon de ouate recouvert d'un capuchon de papier; le cylindre B, avec une couche de ouate, mise sous le couvercle de la bougie et couverte elle aussi d'un capuchon de papier, fixé à la tétine de la bougie et au cylindre de verre au moyen d'un fil. L'appareil peut être stérilisé dans son ensemble à l'autoclave, si les dimensions le permettent; sinon, on le stérilise en partie, après avoir bouché soigneusement les orifices; on flambe les bouts des tubes de verre avant de les réunir. On place l'appareil sur un support ordinaire et on le met en communication avec le tuyau de l'aspirateur.

Reste maintenant à indiquer le mode de fonctionnement de l'appareil. Avec une pipette à boule, pour éviter l'introduction d'impuretés, on remplit l'entonnoir C d'une culture dans le bouillon, en baissant l'entonnoir pour régler le niveau du liquide dans le cylindre. Quand le liquide est entré dans le cylindre B, on fait jouer la trompe; dès que les premières gouttes du liquide ont pénétré dans l'intérieur de la bougie, elles sont aspirées dans le tube effilé du ballon A et passent de suite dans ce dernier, de sorte que le liquide ne se trouve pas retenu dans l'intérieur de la bougie. On peut ainsi éliminer tout le liquide filtré par la bougie et en éviter le passage inverse de dedans en dehors lorsque l'aspiration est supprimée. Au fur et à mesure de ce passage

du liquide, on en maintient le niveau dans le cylindre B en soulevant l'entonnoir C.

Ainsi le ballon récipient A se remplit de liquide filtré; quand la filtration est terminée, on enlève le ballon A et, après avoir retiré le bouchon et flambé le col E, on fait passer le liquide filtré dans un verre stérilisé.

Maintenant on passe au lavage des microbes. Dans ce but, il n'est pas nécessaire que le ballon A soit stérilisé à nouveau ou remplacé par un autre préalablement stérilisé (si l'on ne tient pas à obtenir l'eau de lavage d'une façon stérile); il suffit que la partie de l'appareil contenant les microbes soit stérile. On remet le ballon A, on applique de nouveau hermétiquement le tube de caoutchouc *ab* et, après avoir versé dans l'entonnoir un certain volume d'eau stérilisée, on continue la filtration à vide. Dans nos expériences, la quantité d'eau de lavage, qu'on ajoutait graduellement, était au moins égale à celle de la culture filtrée.

Après avoir suffisamment lavé les microbes, jusqu'à ce que les dernières portions d'eau passent dans le ballon A sans coloration (on pourrait éprouver ces dernières portions pour la présence de Na Cl du bouillon), on passe à l'évacuation des microbes. Quand la filtration de l'eau de lavage est terminée, on enlève le ballon récipient et on verse graduellement un volume déterminé d'eau stérilisée dans l'entonnoir C. Déjà en changeant brusquement le niveau du liquide dans le cylindre B, on enlève une grande partie des microbes en suspension. Mais on les détache d'une façon plus complète au moyen de la brosse D. Pour cela, on fixe d'une main l'anneau de la brosse en le serrant contre le cylindre B, tandis que de l'autre main on tourne la bougie par sa tétine autour de son axe vertical tantôt à droite, tantôt à gauche; la couche d'ouate et le capuchon de papier n'étant pas déplacés, on ne court pas le risque d'introduire des impuretés. A la suite de ce mouvement rotatoire de la bougie, la brosse, restant presque immobile, frotte contre la surface de cette dernière et en détache les microbes, de sorte que, en tournant la bougie et en changeant en même temps le niveau du liquide dans le cylindre, on parvient rapidement à dégager le résidu microbien, qui se mêle avec l'eau en émulsion; alors on baisse l'entonnoir C, on y fait passer l'émulsion et puis, en renversant l'entonnoir en verre — toujours avec les précautions indiquées — on introduit cette émulsion dans un verre stérilisé. En répétant cette opération avec de nouvelles quantités d'eau déterminées, on entraîne les dernières traces de microbes; les dernières portions d'eau ne se troublent plus; on les fait passer dans le même verre stérilisé et on obtient ainsi le résidu bactérien délayé dans un volume déterminé d'eau stérilisée.

En nous servant toujours des précautions généralement employées, nous obtenions des liquides filtrés et des émulsions bactériennes absolument libres de germes.

Quelques détails pratiques : nous nous sommes servi préférable-

ment de la bougie Chamberland F. Le volume de culture à filtrer ne dépassait pas 300 à 400 cc. à la fois, sinon la filtration et le lavage se ralentissaient considérablement. Le résidu bactérien était délayé ordinairement dans un volume d'eau stérilisée égal à celui de culture filtrée.

De cette manière on obtient d'une part le liquide filtré, c'est-à-dire les substances solubles et qui passent à travers la bougie; d'autre part, les corps des bactéries et les substances retenues par la bougie, ce que nous nommons par conséquent le résidu bactérien.

Quelquefois on filtrait des cultures vivantes, le plus souvent des cultures préalablement stérilisées par différents moyens. Les produits de la filtration doivent être désignés par conséquent comme liquide filtré ou résidu vibrionien provenant d'une culture vivante ou d'une culture préalablement stérilisée par le chauffage à 115°, etc. Pour éviter ces longues définitions, nous nous servirons quelquefois de certaines abréviations; voici leur explication : Les lettres C, F, R signifient culture, liquide filtré, résidu. Les signes, lettres ou chiffres, placés *au-dessous* de ces lettres, indiquent les opérations *précédant* la filtration, c'est-à-dire le mode de traitement des cultures; les signes placés *au-dessus* des lettres indiquent les opérations *consécutives* à la filtration. Ainsi par exemple :

C_n, culture vivante (mode de stérilisation : nul);

F_n et R_n, produits de filtration de cette culture;

C_{60}, C_{115}, cultures stérilisées par le chauffage à 60° ou à 115°;

F_{115} , liquide filtré d'une culture, préalablement stérilisée par le chauffage à 115°;

De même R_{115} ou F_{60}, R_{60};

R_{cl}, résidu vibrionien d'une culture préalablement stérilisée par l'action du chloroforme;

F_n^{115}, liquide filtré d'une culture vivante, traité ensuite par le chauffage à 115°;

R_{cl}^{115}, résidu vibrionien obtenu d'une culture stérilisée préalablement par l'action du chloroforme et traité ensuite par le chauffage à 115°.

IV

Toxicité du liquide filtré. — Propriétés du liquide filtré. — Faible action sur les animaux. — Liquide filtré des cultures récentes. — Des cultures dans différents bouillons. — Liquide filtré des cultures vivantes et stérilisées par divers moyens. — Etude de l'action de certaines conditions sur le liquide filtré. — Précipitation par l'alcool et par le sulfate d'ammoniaque. — Action des produits divers.

Le liquide filtré garde l'odeur caractéristique des cultures du vibrion et possède une réaction alcaline très marquée.

Une détermination de l'alcalinité du liquide filtré a montré, par exemple, qu'un centimètre cube du liquide filtré d'une culture chauffée à 115° exigeait pour sa neutralisation 0,45 cc. de solution décinormale d'acide oxalique. Le degré d'alcalinité du liquide filtré provenant d'une culture chauffée est évidemment beaucoup inférieur à celui du liquide filtré d'une culture vivante, à cause de l'élimination des substances alcalines volatiles; une détermination a montré que cette différence est dans la proportion de 5 : 9.

Le liquide filtré est toxique, mais son pouvoir toxique est très faible; en général il en fallait 20 cc. au moins pour tuer un cobaye au moyen d'injection intrapéritonéale. Ce pouvoir toxique varie sous l'influence de différentes conditions. Ainsi les cultures récentes, dont la faible toxicité était déjà démontrée, donnent aussi un liquide filtré peu actif. Ainsi, par exemple, le liquide filtré F_n d'une culture vivante du 21 janvier âgée de six jours, ainsi que le liquide filtré (F_{115}) de la même culture chauffée à 115°, injectés à la dose de 20 cc., n'ont produit qu'un abaissement de température très passager et peu considérable jusqu'à 36°,0 (F_n) et 37°,8 (F_{115}), quatre ou cinq heures après l'injection; 24 cc. d'une culture de huit jours n'ont produit aucun abaissement de température, tandis que 12 cc. de la même culture ont provoqué un abaissement de température assez considérable, jusqu'à 35°,5, et ayant duré plus de neuf heures après l'injection. Nous reviendrons encore sur ces faits remarquables, concernant les différences des résultats obtenus avec les mêmes produits chez les différents

individus d'animaux (cobayes), différences que nous expliquons par la réceptivité individuelle variable des animaux, et qui ne permettent de tirer les conclusions que d'un nombre très considérable d'expériences.

Ainsi qu'il fallait s'y attendre, la toxicité du liquide filtré est parallèle à celle de la culture d'où il provient. Nous avons déjà vu que les cultures faites dans le bouillon de pieds de veau possédaient la plus grande toxicité: de même, le pouvoir toxique du liquide filtré d'une culture faite dans ce bouillon est supérieur à celui du liquide filtré d'une culture faite dans le bouillon ordinaire et ayant le même âge. Nous n'avons pas pu obtenir la mort des animaux ni même un abaissement de température considérable, ni une maladie bien marquée avec des doses de 20 cc.[1] de F_{n}, ou F_{115}, ou F_{60} d'une culture de quatorze jours dans le bouillon ordinaire, tandis que les mêmes doses du liquide filtré des cultures du même âge faites dans le bouillon de pieds de veau tuaient les animaux dans la plupart des cas. La toxicité du liquide filtré des cultures dans le bouillon de pieds de veau glycériné ou non glycériné s'est montrée à peu près la même.

Le mode de stérilisation des cultures exerce-t-il une influence sur la toxicité du liquide filtré? Cette question a été soulevée par M. Pfeiffer[2] dans son récent mémoire; notamment il a trouvé que le pouvoir toxique du liquide filtré d'une culture préalablement bouillie est au moins deux fois plus grand que celui du liquide filtré d'une culture vivante. Il explique ce fait en supposant que les substances toxiques, d'abord insolubles, deviennent solubles à la chaleur d'ébullition et passent très facilement à travers la porcelaine.

Nous avons institué dans le même sens un grand nombre d'expériences, en nous servant toujours de cultures faites

1. Tandis que nous devions toujours avoir recours à de grandes doses pour obtenir l'effet toxique, dans les expériences de M. Pfeiffer par exemple déjà 4 cc. du liquide filtré de cultures faites dans le bouillon ordinaire suffisaient à tuer les cobayes, dont le poids était du reste beaucoup inférieur à celui des nôtres. Les rapports quantitatifs de toxicité varient naturellement avec les cultures.

2. *Untersuchungen üb. das Choleragift.* (*Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankheiten*, XI, 1892, 393).

dans le bouillon de pieds de veau, âgées de quatorze jours et dont le pouvoir toxique avait été déterminé. Nous allons citer un certain nombre de ces expériences :

Culture du 18 février, âgée de quatorze jours :

Substance injectée.	Mode de stérilisation de la culture.	Quantité.	Poids des cobayes.	Température après l'opération.					
—	—	—	—	2 h.	5 h.	18 h.	24 h.	30 h.	
		cc.	gr.	°	°	°	°	°	
Culture.	Chauff. à 115°.	6	510	37,9	36,0	Mort.			
Culture.	Chloroforme.	6	510	36,0	35,0	33,5	36,8	37,9	Guéri.
					4 h.	6 h.			
Liq. filtré.	Nul (cult. viv.).	12	480	38,1	39,0			Guéri.	
—	Chauff. à 115°.	12	480	39,6	40,0			Guéri.	
—	Nul.	20	470	36,5	35,5	Mort après 20 heures.			
—	Chauff. à 115°.	20	480	39,2	38,2	38,0		Guéri.	
—	—	20	465	38,0	36,5	37,0	Mort ap. 15-20 h.		
—	—	20	485	39,2	36,0	36,0		Guéri.	
—	Chloroforme.	20	470	37,0	34,0	Mort.			
—	—	20	470	37,8	38,7	Guéri.			
—	—	20	490	39,0	40,1	Guéri.			

Les résultats obtenus avec la culture du 27 février sont plus conformes à l'observation de M. Pfeiffer.

Culture du 27 février, âgée de quatorze jours :

Substance injectée.	Mode de stérilisat. de la cult.	Quantité inject.	Poids des anim.	Température après l'opération.						
—	—	—	—	2 h.	4 h.	6 h.	8 h.	22 h.	29 h.	
		cc.	gr.	°	°	°	°	°	°	
Culture.	Chloroforme.	6	555	37,2	36,8	37,3	39,0	35.5	37,3	Guéri.
—	Chauff. à 115°.	6	555	38,1	37,2	36,9	36,4	Mort.		
Liq. filtré.	Nul.	20	430	35,7	36,7	35,0	Mort.			
—	—	20	490	37,2	38.0	39,3	39,6	Guéri.		
—	Chauff. à 115°.	20	450	37,0	38,0	38,6	39,0	36,5	Mort ap. 26 h.	
—	—	20	480	36,1	35,0	34,5	Mort dans la nuit.			
—	Chloroforme.	20	450	39,0	38,3	39,1	39,7	Guéri.		
—	—	20	495	39,2	39,2	39,1	39,1	Guéri.		

Le liquide filtré d'une culture vivante, chauffé à 115°, ne manifeste aucune augmentation du pouvoir toxique.

Si nous n'avions eu que les expériences avec la culture du 27 février, nous n'aurions pas hésité à adhérer complètement à l'observation de M. Pfeiffer, et les résultats obtenus dans la majorité des cas sont conformes à ces faits. Mais nous avons cité d'autres exemples, pour démontrer que ce n'est

pas une règle sans exceptions, et nous ne saurions expliquer ces résultats contradictoires qu'en admettant une réceptivité individuelle variable des animaux, dont nous allons voir très souvent les exemples.

Toutefois en nous fondant sur la majorité des cas, nous pouvons affirmer que la toxicité du liquide filtré varie généralement avec celle de la culture d'où il provient; comme le chauffage à 115° rend ordinairement les cultures plus toxiques que les autres moyens, le liquide filtré des cultures chauffées aurait le pouvoir toxique plus prononcé. Cependant nous n'avons jamais observé une exaltation de toxicité pareille à celle qui a été constatée par M. Pfeiffer. Il faut ajouter encore que les doses mortelles employées par M. Pfeiffer étaient beaucoup moindres (4 et même 2 cc.) que celles observées par nous, et que le poids de ses animaux était aussi(320-245) beaucoup inférieur à celui des nôtres.

Les liquides filtrés obtenus des cultures soumises à une conservation prolongée, dont nous avons déjà mentionné l'influence sur la toxicité des cultures, ont montré eux aussi un pouvoir toxique plus prononcé. Voici quelques exemples :

Culture du 3 mars, âgée de quatorze jours :

Substance injectée.	Mode de stérilisation des cultures.	Quantité inject.	Poids des anim.	Température. après l'opération.				
				2 h.	6 h.	8 h.	24 h.	
		cc.	gr.	°	°	°	°	
Culture	Chauff. à 115°.	6	535	Mort après 23 heures.				
Liq. filtré.	—	20	485	38,9	39,0	39,3	39,2	Guéri.
Après deux semaines :								
Culture.	Chauff. à 115°.	4	585	38,2	38,3	39,7	Mort apr. 48 h.	
Liq. filtré.	—	20	460	37,8	Mort après 9 h. 1/2.			
Après un mois :								
Culture.	Chauff. à 115°.	4	770	Mort après 48 heures.				
Liq. filtré.	—	15	610	Mort après 9 heures.				

8 centimètres cubes du même liquide filtré n'ont produit qu'une maladie passagère.

Le chauffage du liquide filtré n'augmente pas son pouvoir toxique. Au contraire, le liquide filtré provenant d'une culture stérilisée à 115°, chauffé successivement plusieurs fois à 120°, semble perdre de sa toxicité.

L'aération prolongée du liquide filtré, pour laquelle nous nous sommes servi de l'appareil de M. Fernbach, ainsi que l'exposition du liquide filtré à l'action directe de la lumière solaire (pendant trois jours) n'ont pas exercé une action notable sur ses propriétés toxiques. Ces propriétés n'ont pas été changées non plus par la neutralisation du liquide filtré jusqu'à une réaction très faiblement acide; du reste, il est assez difficile de juger les variations d'une façon précise, vu la faible toxicité du liquide et aussi la réceptivité individuelle différente des animaux.

Si l'on condense le liquide filtré à 40°, son pouvoir toxique augmente en proportion de la diminution de son volume.

Quant à l'influence de la conservation prolongée sur les propriétés toxiques du liquide filtré, il est difficile de se prononcer positivement. Nous avons eu quelques expériences où une augmentation de la toxicité semblait se manifester; dans d'autres, la toxicité restait la même ou était plus faible.

Les phénomènes de la maladie provoquée par l'injection intrapéritonéale du liquide filtré sont aussi peu typiques qu'après l'introduction des cultures stérilisées. Bientôt après l'inoculation, l'animal devient triste, renonce à la nourriture, sa température commence à baisser, et au bout de huit à douze heures la mort survient. Le phénomène très constant est la péritonite; le ventre grossit très notablement et devient très sensible à la palpation. A l'autopsie on ne trouve que les symptômes de la péritonite exsudative très prononcée.

Si l'on distille le liquide filtré F_{115} dans le vide à 38-40°, on obtient un liquide distillé clair, avec l'odeur caractéristique des cultures et très alcalin. 20 cc. de ce liquide introduits à un cobaye dans la cavité péritonéale n'ont provoqué qu'un léger état de maladie avec un abaissement de la température à peine perceptible (37°7) et ne durant que sept heures après l'opération. Ce liquide neutralisé avec l'acide sulfurique donne une solution d'une couleur rouge (rouge du choléra) et cristallise en longues et minces aiguilles et en amas de grains d'une forme arrondie et ovale, qui se déposent en rosettes. La solution de ces cristaux,

traitée par KHO, prend une coloration jaunâtre; presque rien de cette solution ne passe dans l'éther.

En distillant de la même manière le liquide filtré après y avoir ajouté un peu d'une solution 5 p. 100 de KHO, on obtient un liquide distillé encore plus alcalin, dont l'odeur ammoniacale diffère de celle des cultures. 5 cc. de ce liquide, injectés à un cobaye, sont restés presque sans action, tandis que 20 cc. ont tué un autre cobaye au bout de vingt minutes. L'animal est devenu très inquiet, poussait des cris, puis il est tombé sur le ventre; la respiration devint pénible, et avant la mort l'animal eut des convulsions cloniques. 20 cc. d'une solution d'ammoniaque de même degré d'alcalinité ont produit les mêmes effets, et la mort survint au bout de quinze minutes. L'autopsie a révélé dans les deux cas une hyperémie très prononcée du péritoine et de l'intestin. L'intoxication est donc due à la concentration des substances alcalines du liquide distillé, dont l'action est très proche de celle de l'ammoniaque. Après avoir agité le liquide distillé avec de l'éther, nous n'avons presque rien obtenu de la solution éthérée; de là on peut conclure que l'action toxique du liquide distillé ne se rapporte guère aux substances alcaloïdes généralement solubles dans l'éther.

En traitant le liquide filtré d'après la méthode de MM. Brieger et C. Frænkel par l'alcool absolu ou par le sulfate d'ammoniaque en substance, on obtient des résidus toxiques. Seulement, leur toxicité diminue encore relativement à celle du liquide filtré. Le dépôt alcoolique forme une masse amorphe, assez volumineuse, se caractérisant par une grande viscosité, adhérant facilement aux parois du verre. Après la précipitation répétée par l'alcool, le dépôt est d'une couleur grisâtre; il donne les réactions des corps albuminoïdes (celle de Millon, réaction xanthoprotéique, réaction de biuret). La solution alcoolique, après l'évaporation de l'alcool à 25° dans le vide, ne présente pas de propriétés toxiques; si l'on agite cette solution un peu alcalinisée (aussi après l'évaporation de l'alcool) avec de l'éther, et si l'on prend l'extrait éthéré et qu'on laisse l'éther s'évaporer, on obtient un liquide

huileux, d'une odeur intense et désagréable, dont la réaction est presque neutre et qui ne possède pas de propriétés toxiques.

Le bouillon de pieds de veau, traité par l'alcool absolu d'après la même méthode, donne un précipité volumineux et très visqueux, présentant aussi les réactions des corps albuminoïdes, mais n'ayant absolument pas de propriétés toxiques. Il est évident que, dans notre cas, le précipité alcoolique ne fait qu'entraîner les substances toxiques, dont la nature ne peut être déterminée précisément. La diminution de la toxicité s'explique par les modifications que les substances pourraient subir pendant les opérations chimiques, mais aussi probablement par l'absence d'autres produits du liquide filtré, qui contribuent peut-être à augmenter le pouvoir toxique du liquide filtré.

Quant à la cause de la faible toxicité du liquide filtré relativement à celle de la culture prise en bloc, nous reviendrons sur cette question dans un des chapitres suivants (VI).

En résumant notre étude du liquide filtré des cultures du vibrion avicide, nous pouvons dire que le pouvoir toxique de ce liquide est parallèle à celui de la culture d'où il provient, mais toujours beaucoup plus faible. Ainsi le liquide filtré des cultures chauffées paraît être plus actif que celui des cultures vivantes ou stérilisées par le chloroforme; de même que le liquide filtré des cultures conservées pendant longtemps. L'aération, l'exposition à la lumière solaire, la neutralisation, la conservation prolongée ne changent pas le pouvoir toxique du liquide filtré d'une façon manifeste; le chauffage répété semble le diminuer. Les substances alcalines volatiles du liquide filtré ont une toxicité correspondante à peu près à celle de l'ammoniaque. Le précipité albumineux, produit dans le liquide filtré traité par la méthode de MM. Brieger et Frænkel en entraîne les substances toxiques; celles-ci ne sont pas des enzymes, puisqu'elles résistent bien à la chaleur, mais leurs propriétés chimiques n'ont pas pu être déterminées.

V

Toxicité des résidus bactériens. — Ce que nous entendons par cette définition. — Aspect des résidus au microscope. — Virulence des résidus.
Faible toxicité du résidu vibrionien. — Résidus des cultures faites dans divers bouillons et des cultures stérilisées par différents moyens. — Chauffage des résidus; influence de la conservation prolongée sur leur toxicité.
Traitement chimique des résidus. — Alcalisation, acidulation, précipitation par l'alcool. — Action des sels divers en solutions concentrées et faibles. — Essais de dissoudre les résidus; précipitation de la protéine vibrionienne. Résultats négatifs.
Conservation prolongée des résidus dans l'eau stérilisée. — Toxicité des extraits; propriétés et réactions chimiques des extraits. — Présence du phosphore. — Substance active des résidus vibrioniens.

Par la définition du *résidu bactérien* nous entendons tout ce qui reste retenu par la bougie Chamberland et par conséquent ce qu'on peut obtenir en émulsion. Ce sont d'abord les corps des vibrions avec leurs gaines zoogléiques; puis ce sont des précipités minéraux, formés dans le liquide par suite de sa réaction alcaline et restés insolubles pendant le lavage; enfin ce peuvent être bien des substances albuminoïdes, qui ne passent que difficilement à travers la porcelaine[1].

L'aspect microscopique de ces résidus ne diffère guère de celui des cultures; il se trouve aussi des formes de vibrions en virgules plus ou moins distinctes, mêlées à une quantité de dépôt amorphe. Le résidu des cultures vivantes possède une virulence très prononcée et qui se conserve pendant un mois, un mois et demi; une quantité minime de ce résidu suffit à rendre un cobaye malade et à le faire mourir au bout de sept à dix heures avec tous les symptômes de la septicémie vibrionienne; à l'autopsie, on trouve des vibrions dans l'exsudat péritonéal et dans le sang retiré du cœur.

Pour avoir des données comparables, nous nous servions

1. C'est M. Gamaleia qui s'est occupé le premier de l'action physiologique des cadavres, non lavés, de certains bacilles (*bacille de la morve*, *bacillus prodigiosus*); il a démontré que la fièvre pouvait être provoquée chez les lapins par le moyen d'injections intra-veineuses de ces bacilles morts. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 229.)

toujours de dilutions déterminées du résidu bactérien, c'est-à-dire, dans la grande majorité des cas, de dilutions correspondant aux volumes des cultures. Ces dilutions, qu'on devait agiter soigneusement avant d'en remplir les seringues et de faire les injections, se présentaient sous la forme d'émulsions blanchâtres, d'une réaction neutre et ne dégageant aucune odeur. Un dépôt se formait rapidement dans ces émulsions ; ce dépôt se composait d'abord de grosses parcelles, puis de parcelles de plus en plus fines ; la précipitation ne se terminait qu'au bout de sept à dix jours, et, dans les cas où les bactéries étaient vivantes, elle était encore beaucoup plus lente. La précipitation terminée, le liquide superposé reste toujours un peu louche et n'atteint jamais cette clarté presque complète que l'on observe dans les cultures qu'on laisse reposer pendant longtemps. Si, au lieu d'eau distillée, on délaye le résidu bactérien dans des solutions salines, on voit la précipitation se faire d'une façon différente; ainsi une solution concentrée de sulfate d'ammoniaque précipite le résidu très vite et complètement, de même qu'une solution de sulfate de soude sursaturée jusqu'à la formation des cristaux; au contraire, dans les solutions concentrées de sulfate de magnésie, de chlorure de sodium, de phosphates neutres de soude ou de potasse, cette précipitation est considérablement ralentie, évidemment par suite du poids spécifique élevé des solutions. L'alcool précipite le résidu complètement. Si l'on produit la formation du carbonate de chaux dans une émulsion du résidu, en y ajoutant quelques gouttes de solutions de carbonate de soude et puis de chlorure de calcium, le dépôt volumineux du carbonate de chaux entraîne complètement le résidu bactérien; alors on peut laver le précipité sur un filtre ordinaire, sans danger que les corps vibrioniens passent par ce dernier.

Ce résidu vibrionien, introduit *à l'état stérile* dans la cavité péritonéale d'un cobaye, est aussi capable de rendre l'animal malade et de le tuer au bout de quelques heures; seulement ce pouvoir toxique, semblable à celui du liquide filtré, est beaucoup plus faible que celui de la culture stérilisée qui lui a servi d'origine. Ainsi la dose mortelle de l'émulsion du

résidu, préparée avec le volume d'eau correspondant à celui de la culture (ce que nous allons nommer désormais la dilution normale du résidu); cette dose mortelle était dans nos expériences de 12 cc. au moins, les cultures stérilisées étant capables de tuer les cobayes aux doses de 6 cc. Les symptômes de la maladie consistent en un malaise plus ou moins prolongé suivi d'un abaissement de la température ; à l'autopsie on trouve une péritonite exsudative généralement peu prononcée.

Les résultats de l'étude de la toxicité des résidus vibrioniens[1] d'origine différente sont beaucoup moins nets que ceux qu'on a obtenus en étudiant les cultures stérilisées et même les liquides filtrés. On pourrait dire encore que le pouvoir toxique du résidu varie avec la toxicité de la culture d'où il provient. Ainsi les cultures récentes donnent des résidus peu actifs et les résidus des cultures faites dans le bouillon de pieds de veau se distinguent par une action plus prononcée.

Quant à l'influence du mode de stérilisation des cultures sur la toxicité des résidus, il est extrêmement difficile de tirer une conclusion sûre des résultats contradictoires d'un grand nombre d'expériences que nous avons instituées. Prenons par exemple une série d'expériences faites avec la culture du 18 février, et ses produits (nous avons cité plus haut les données ayant trait à la toxicité de la culture en bloc et du liquide filtré) :

Quantité de résidu.	Mode de stérilisation. de la culture.	Poids des cobayes.	Température.				
—	—	—					
			2 h.	6 h.	20 h.		
cc.		gr.	o	o			
12	115o	580	38,2	36,5	Mort.		
12	Chloroforme.	560	36,9	36,8	35,8	Guéri.	
				4 h.	6 h.	24 h.	
12	115o	560	37,8	38,2	39,3	38,5	Action très faible.
12	Chloroforme.	425	38,6	39,3	39,6	38,6	Pas d'action.
				6 h.	20 h.		
12	115o	580	38,1	38,0	37,5	Action faible.	
12	Chloroforme.	470	37,3	37,0	Mort après 2 jours.		

1. C'est-à-dire toujours des dilutions normales des résidus.

Toxicité du résidu obtenu de la culture stérilisée par le chloroforme et traité par le chauffage à 115°; doses de 12 cc. :

	2 h.	4 h.	6 h.	24 h.	30 h.	
	°	°	°	°		
Cobaye de 400 gr.	38,5	38,1	39,0	39,6	Pas d'action.	
— 555 —	37,5	37,0	37,3	37,5	39,1	Action faible.
— 430 —	39,0		35,0	Mort après 2 jours.		

Dans d'autres expériences, tantôt les résidus des cultures chauffées à 115°, tantôt ceux des cultures chauffées à 60°, tantôt ceux des cultures traitées par le chloroforme, se sont montrés plus toxiques; de sorte que, n'ayant pu obtenir de différences bien marquées et constantes, nous n'en pouvons tirer qu'une seule conclusion : c'est que, aux doses de 12 cc., les résidus de toute origine peuvent être toxiques ou non, selon sans doute la réceptivité individuelle des animaux, tandis qu'aux doses plus élevées, ils le sont presque au même degré.

Il est remarquable que le chauffage des résidus n'augmente pas leur toxicité d'une façon appréciable, ce à quoi on pourrait s'attendre en comparant les faits de l'exaltation de la toxicité des cultures chauffées avec les résultats négatifs obtenus avec le chauffage du liquide filtré. Ainsi nous n'avons pas obtenu de résultats nets en chauffant à 115° les résidus des cultures traitées par le chloroforme ou des cultures vivantes et en en comparant l'action physiologique avec celle des résidus non chauffés.

Par cette même variabilité des résultats nous n'avons pas pu nous assurer s'il existait un rapport déterminé entre la conservation prolongée des résidus et leur pouvoir toxique; d'ailleurs, le nombre des expériences dirigées dans ce sens n'a pas été assez considérable.

Quelle est la nature de la substance toxique contenue dans le résidu vibrionien? Pour résoudre cette question, il faut essayer d'isoler la substance toxique, trouver un moyen de la faire passer en dissolution, afin d'en étudier ensuite les propriétés. Nous avons fait beaucoup d'essais pour effectuer cette dissolution; la plupart de ces essais n'ayant pas réussi, nous nous bornerons à les mentionner très brièvement.

La toxicologie des corps des bactéries, ainsi que des substances qui y adhèrent, ne date que de quelques années, et on ne possède encore ni des connaissances assez sûres sur la nature chimique des poisons appartenant à ces corps, ni des méthodes bien établies pour les étudier. La plupart des procédés employés pour obtenir ces poisons sont fondés sur l'emploi d'agents trop énergiques, produisant très probablement des changements considérables dans la nature de ces substances toxiques. On s'est servi, comme M. Buchner[1], du procédé de M. Nencki, qui consiste à dissoudre les corps des bactéries par la potasse et à précipiter leur substance albuminoïde au moyen des acides. M. Koch[2] a commencé à préparer sa tuberculine en traitant les bacilles de la tuberculose par une solution de glycérine de 4 p. 100. M. Weyl[3] dissolvait les bacilles de la tuberculose dans une solution de soude pour obtenir ainsi un liquide gélatineux d'où il retirait sa toxomucine. M. Hammerschlag[4] a obtenu une substance active des mêmes bacilles en les traitant par l'alcool, et en faisant bouillir dans l'eau ou dans l'alcool dilué la partie soluble dans l'alcool. M. Zülzer[5] a trouvé un alcaloïde dans un extrait des mêmes bacilles, fait avec de l'eau chaude et acidulé avec l'acide chlorhydrique. M. Roehmer[6] a obtenu des extraits de microbes en faisant bouillir ces derniers avec de l'eau et en les filtrant ensuite à travers la bougie Chamberland; ces extraits contenaient de l'albumine et se caractérisaient par la propriété chimiotaxique positive.

Tous ces auteurs se servaient de bactéries non lavées, c'est-à-dire mêlées à leurs produits de sécrétion.

Nous nous sommes servi de plusieurs procédés dans le but de dissoudre les substances toxiques des résidus bactériens. Nous avons d'abord étudié la toxicité des mélanges en bloc; puis, si nous observions, après tel ou tel traitement, une augmentation de la toxicité, il était très probable que les substances toxiques étaient devenues plus solubles. Enfin nous filtrions ces mélanges à travers des bougies de porcelaine pour voir si la faculté du passage à travers la porcelaine augmenterait pour les toxines après ces divers modes de traitement.

1. *Ueber eiterungserregende Stoffe in der Bakterienzelle.* (*Ctbl. f. Bakt.*, VIII, 1890, 322.)
2. *Weitere Mittheilungen über das Tuberkulin.* (*Deuts. med. Wochenschr...* 1891, 1192.)
3. *Zur Chemie u. Toxicologie d. Tuberkelbac.* (*Deuts. med. Wochenschr.* 1891, 256.)
4. *Bakt. chem. Untersuch. üb. Tuberkelbacillen.* (1891, n° 1, *Ctbl. f. kl. Med.*)
5. *Ueb. ein Alkaloïd d. Tuberkelbacillen.* (*Berl. klin. Wochenschr.*, 1891, 98.)
6. *Darstellung u. Wirkung proteinhaltiger Bakterienextrakte.* (*Berl. klin. Wochenschr.*, 1891, 1189.)

Voici les procédés que nous avons employés :

1° *Alcalinisation des résidus.* — On étudiait les émulsions faites dans une solution de 0,5 p. 100 de potasse ou de soude, on laissait reposer ces émulsions à la température ordinaire pendant trois à sept jours. Résultats négatifs.

2° *Action de l'alcool.* — La solution alcoolique ne laisse, après l'évaporation de l'alcool, que des traces d'une substance absolument inactive; le précipité possède, au contraire, une action toxique sur les cobayes, mais il faut des doses relativement très grandes.

3° *Action des solutions de sels.* — La dilution du résidu dans une solution de 0,5 p. 100 de chlorure de sodium a donné des résultats négatifs.

MM. Gayon et Dubourg[1] ont démontré que, lorsqu'on délayait de la levure de bière dans des dissolutions salines concentrées, la liqueur filtrée s'enrichissait en substances albuminoïdes; la levure traitée par ces solutions salines pouvait encore céder à l'eau une forte dose de ses matières azotées. Nous avons essayé de voir s'il en était de même pour les substances toxiques des corps vibrioniens. Parmi les sels dont se sont servi MM. Gayon et Dubourg, nous avons choisi le chlorure de calcium, le tartrate neutre de potasse et le phosphate neutre de soude. Mais on a dû renoncer au chlorure de calcium, qui est très toxique pour les cobayes, même en solution de 2 p. 100. Le tartrate neutre de potasse n'était supporté qu'en solution de 2,5 p. 100 et donnait des résultats négatifs, de même que le phosphate de soude en solutions de 2,5 p. 100 et de 0,5 p. 100. Les dilutions salines n'étaient pas plus actives que les dilutions faites simplement dans l'eau distillée.

4° Nous avons essayé de dissoudre le résidu vibrionien dans l'*acide pepsine-chlorhydrique*[2]. La dilution, conservée à l'étuve à 38°, devint beaucoup plus claire; la toxicité de ce mélange est due à l'acide chlorhydrique, comme l'ont démontré les expériences de contrôle; après la neutralisation, le mélange est devenu inactif. Des résultats pareils ont été obtenus dans les essais de traiter le résidu bactérien par une solution de 0,5 p. 100 d'acide chlorhydrique.

5° La *vibrioprotéine*, obtenue d'après la méthode de M. Nencki, s'est montrée aussi peu active, même à des quantités relativement très considérables. Dans une expérience, nous avons vu un abaissement passager de la température.

Si l'on laisse reposer les dilutions des résidus bactériens dans l'eau distillée (stérilisée) pendant des semaines, on les

1. Sur la sécrétion anormale des matières azotées des levûres et des moisissures. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1886.

2. On diluait le résidu bactérien dans une solution d'acide chlorhydrique à 0,5 p. 100 ajoutée à 3 p. 100 d'un extrait glycériné de pepsine.

voit, comme nous l'avons déjà dit, se précipiter peu à peu. Au bout de sept à quatorze jours le mélange se divise en un dépôt et en liquide toujours un peu louche, opalescent.

Ce liquide opalescent, recueilli par décantation, donne un précipité bien distinct, si on le traite par le sulfate d'ammoniaque ou par le sublimé; une solution concentrée de chlorure de sodium ne l'éclaircit pas; au contraire, le liquide s'en trouble davantage.

Ce liquide devient presque clair, si l'on y ajoute de l'alcali; l'acidulation ne change pas son aspect; la clarté des cultures conservées pendant des semaines et dont la précipitation est terminée est donc due probablement à leur réaction alcaline.

La réaction de Millon se fait dans ce liquide très nettement.

La réaction d'Adamkiewicz (1 vol. d'acide sulfurique concentré + 2 vol. d'acide acétique glacial) se fait beaucoup moins distinctement, mais on obtient une coloration violette très faible.

La réaction de Liebermann (acide chlorhydrique concentré) donne un résultat négatif. Avec le sulfate de cuivre et la potasse on obtient une coloration violette très prononcée.

Si l'on acidule le liquide opalescent avec l'acide azotique et qu'on y ajoute quelques gouttes d'une solution de molybdate d'ammoniaque, on obtient, surtout en accélérant la réaction par l'ébullition, un précipité jaune très abondant; le liquide montre donc la présence de phosphore d'une façon très intense.

Ce liquide, dont nous venons de montrer les réactions chimiques, étudié dans beaucoup d'expériences, possède une *action toxique* sur les cobayes; injecté dans la cavité intrapéritonéale à la dose de 20 cc., il leur communique une maladie, suivie d'un abaissement considérable de la température, et est capable de les tuer au bout de quelques heures. La toxicité du dépôt, malgré sa richesse en substances solides, est même plutôt moindre que celle du liquide; la toxicité dépend peut-être plutôt des substances passées en solution. Par exemple :

Liquide décanté, faiblement opalescent et couche inférieure du mélange, consistant en émulsion très dense du dépôt :

		4 h.	6 h.	11 h.	
Cobaye de 410 gr.	20 cc. du liquide.	37°,9	33	Mort.	
— —	4 cc. du dépôt. .	39°,	38°,5	38°,	Guéri.
420 gr.	20 cc. du liquide.	38°,1	35°,3	33°,	Lente guér. en 3 j.
— —	6 cc. du dépôt..	38°,6	35°,0	très faible.	Mort en 12 h.

Quelle quantité de substances organiques est contenue dans un volume de liquide suffisant à tuer un cobaye? Dans deux déterminations nous avons obtenu les résultats suivants :

20 cc. de liquide opalescent desséchés à 100°. Résidu sec : $0^{gr},018$.

Après la calcination : résidu minéral = $0^{gr},003$. Résidu organique sec : $0^{gr},015$.

20 cc. de liquide opalescent desséchés à 100°. Résidu sec = $0^{gr},0185$. Résidu minéral : $0^{gr},002$. Résidu organique sec = $0^{gr},0165$.

Donc, $0^{gr},015$ à $0^{gr},017$ de substances organiques contenues dans le liquide décanté suffisent à tuer un cobaye de 400 gr. Ce degré de toxicité paraît être beaucoup inférieur à celui du poison diphtérique ou tétanique : du reste, on ne peut pas dire si toute la quantité de substances organiques représente celle de toxine contenue dans le résidu vibrionien et passée dans le liquide décanté.

Comment expliquer la présence du *phosphore* dans le liquide décanté? Cet élément entre-t-il dans la composition des subtances albuminoïdes qui s'y trouvent, ou se rapporte-t-il au dépôt minéral, retenu par la porcelaine ? La dernière hypothèse pourrait bien être admissible : en effet, au fur et à mesure du développement de la culture, sa réaction devient de plus en plus alcaline : or, le phosphate de chaux, contenu dans le bouillon, se précipite, et une quantité de ce sel, restant indissoute pendant le lavage, peut être recueillie avec le résidu bactérien. Dilué dans l'eau, le phosphate de chaux passe peu à peu en dissolution et communique au liquide la réaction du phosphore. Le résidu de calcination donnait en effet une réaction très faible de la présence de chaux ; il ne révélait pas la présence de magnésie.

La meilleure façon de résoudre cette question serait évidemment de déterminer la quantité de chaux et de phosphore dans le résidu de calcination et de comparer ensuite ces quantités; mais pour cela nous avons eu trop peu de ce résidu à notre disposition. Au lieu de cela, en nous servant du procédé de titration avec une solution d'azotate d'urane et d'une solution de cochenille comme indicateur, nous avons fait des déterminations du phosphore dans le liquide décanté de la manière suivante. Nous avons acidulé une culture stérilisée jusqu'à une réaction acide manifeste : donc le phosphate de chaux a dû passer en solution; après cela nous avons filtré cette culture sur la porcelaine et recueilli le résidu vibrionien en émulsion; nous avons laissé reposer cette dernière jusqu'à terminaison de la formation du dépôt. Le liquide décanté donnait une réaction intense de phosphore et contenait à peu près la même quantité de cet élément qu'un liquide décanté de contrôle.

Les substances albuminoïdes du liquide décanté contiennent par conséquent du phosphore. En tenant compte de la classification actuelle des substances albuminoïdes, nous pourrions ranger la substance albuminoïde du liquide décanté d'après ses réactions, savoir la précipitation par une solution concentrée de chlorure de sodium, présence du phosphore, solubilité apparente dans les alcalis (éclaircissement du liquide), — parmi les nucléo-albumines, conformément à ce que M. Gamaléia[1] a supposé pour le poison cholérique. Ces définitions des corps albuminoïdes sont loin d'être exactes; elles ne caractérisent pas des corps chimiques bien déterminés; la définition de nucléo-albumine indique plutôt que la substance dont il s'agit provient des cellules microbiennes, et que, par conséquent, ce sont probablement les corps des microbes qui contiennent la substance toxique. En effet, il est bien possible que cette substance toxique et la nucléo-albumine que nous venons d'étudier ne sont qu'un seul corps; mais comme la substance n'a pas été isolée à l'état pur, ce n'est là qu'une hypothèse.

1. *Recherches expérimentales sur les poisons du choléra*, (*Arch. de méd. exp.* 1892, 173.)

En résumant ce chapitre, nous pouvons dire que le résidu de filtration contenant les corps des vibrions manifeste un pouvoir toxique, mais beaucoup plus faible que celui de la culture stérilisée prise en bloc. Si on laisse reposer les émulsions de ce résidu vibrionien pendant un temps prolongé, on peut les diviser en liquide opalescent et en dépôt. Le liquide opalescent est toxique pour les cobayes ; la dose toxique correspond approximativement à $0^{gr},015$ de son résidu organique sec. Le liquide contient une substance albuminoïde, rappelant par ses propriétés, et surtout par la présence du phosphore, les nucléo-albumines. Il est probable que les corps des vibrions contiennent une substance albuminoïde manifestant une réaction de phosphore intense et toxique pour les cobayes.

VI

Différence quantitative entre l'action toxique des cultures stérilisées et celle de leurs produits isolés. — Rôle de la filtration. — Toxicité de l'eau de lavage. — Combinaison des produits comme moyen d'exalter la toxicité. — Étude et explication de ce phénomène.

Après avoir déterminé le pouvoir toxique des cultures stérilisées prises en bloc et de leurs produits isolés, c'est-à-dire du liquide filtré et du résidu bactérien, nous allons maintenant étudier les causes de l'affaiblissement considérable qu'éprouve la toxicité des produits de la filtration.

Il s'agit d'abord de savoir si ce phénomène de diminution de la toxicité dépend du procédé même de la filtration sur la porcelaine. Cela nous paraît incontestable. En effet, si l'on laisse reposer les cultures stérilisées pendant un temps prolongé, on voit le trouble se dissiper peu à peu, de sorte que le liquide devient presque absolument clair. Ce liquide décanté montre un pouvoir toxique beaucoup plus prononcé que le liquide filtré. Voici des exemples :

1. Culture du 3 mars, stérilisée à 115°. Le 2 avril, la culture se trouve divisée en dépôt considérable et en liquide faible-

ment opalescent. On a recueilli au moyen d'une pipette une partie du liquide.

Poids des anim.	Quantité de liquide.	Température.				
—	—	1 h. 1/2	4 h. 1/2	7 h. 1/2	22 h.	
480 gr.	6 cc.	37°,6	37°,8	36°,9	39°,0.	Guéri.
485 —	10 —	38°,3	39°.1	36°,6	Mort.	
525 —	10 —	38°,7	37°,5	36°,3	Mort.	

La même culture (en bloc), en quantité de 4 cc., a tué un cobaye au bout de deux jours; son liquide filtré s'est montré actif à la dose de 20 cc.; le liquide filtré d'une autre portion de la même culture, laissée reposée pendant un mois, n'a tué un cobaye qu'en quantité de 15 cc. au bout de neuf heures.

Après l'examen du liquide décanté, le reste de la culture a été délayé dans l'eau stérilisée; au bout de onze jours le liquide a été décanté. Le précipité s'est montré toxique, mais il a été difficile d'établir le rapport entre sa toxicité et celle du liquide décanté.

2. Culture du 11 février, stérilisée à 115°. Le dépôt s'est formé très complètement, de sorte que le 14 avril le liquide superposé se présentait presque absolument clair.

Poids des anim.	Quantité de liquide.	Température.			
—	—				
440 gr.	5 cc.	2 h. :	33°	mourant.	Mort en 4 h. 1/2.
400 —	8 —	—	32°	—	Mort en 3 h. 1/2.

La couche inférieure de la culture, contenant le dépôt très dense, a été examinée parallèlement et sans lavage :

Poids des anim.	Quantité de substance.	Température.						
—	—							
410 gr.	5 cc.	2 h. :	34°	4 h. :	35°,5	18 h. :	Trouvé mort.
440 —	10 —	—	37°,2	—	36°,0	—	Trouvé mort.

Malgré la quantité très grande de dépôt contenue dans ces doses, la toxicité de ce dernier paraît même plus faible que celle du liquide décanté; on pourrait même supposer que

la toxicité du dépôt était causée plutôt par le liquide mélangé au dépôt.

3. Culture du 3 mars, stérilisée à 115°, examinée le 20 mai :

Poids des anim.	Quantité de liquide.	Température.			
425 gr.	5 cc.	5 h. 1/2 : 38°,5	7 h. : 38°,5	24 h. : 39°,5.	Mort dans 2 jours.
475 —	10 —	» 34°,5	Mort dans 8-20 h.		

Ainsi le liquide décanté des cultures stérilisées peut tuer les cobayes à la dose de 8 et même 5 cc. ; nous n'avons jamais vu un liquide filtré doué d'un tel pouvoir toxique. Il en résulte donc que la filtration à travers la bougie de porcelaine exerce une influence marquée sur la toxicité des produits bactériens[1]. Il serait probablement plus avantageux de remplacer ce procédé par la précipitation du résidu bactérien au moyen de la force centrifuge. La quantité minime de résidu qui pourrait rester dans le liquide en suspension, ne jouerait aucun rôle important, ce que nous pouvons conclure des expériences qui viennent d'être citées. Le procédé aurait un grand avantage sur celui dont nous nous sommes servi, c'est-à-dire sur celui de la conservation prolongée des cultures et de la décantation, parce que dans ce dernier cas nous avons affaire à une complication par l'influence de la conservation prolongée sur la toxicité des cultures, fait que nous avons déjà discuté.

Si la filtration sur la porcelaine exerce une influence nuisible sur la toxicité des produits bactériens, il serait intéressant de savoir en quoi consiste ce rôle de la filtration. D'abord, il est possible qu'une partie des substances toxiques soit détruite pendant la filtration ; d'autre part on peut songer à une rétention de ces substances par la bougie : ainsi, nous savons que les substances albuminoides, le sérum par exemple, ne passent que très difficilement à travers la porcelaine.

1. Nous avons essayé un système de filtres-bougies en amiante (Garros) introduit récemment ; une série d'expériences, faite avec les produits de cette filtration, n'a démontré aucun avantage de ce procédé.

Mais si la dernière hypothèse est vraie, si une partie des substances toxiques solubles dans les cultures faites dans le bouillon reste après filtration adhérente au résidu bactérien, pourquoi le pouvoir toxique de ce dernier se montre-t-il si faible? Il y a encore une possibilité : c'est qu'une partie des substances toxiques finisse par s'éliminer pendant le lavage. Pour tenir compte de cette supposition, nous avons recueilli l'eau de lavage de la culture du 3 mars, dont le liquide filtré s'était montré toxique même à la dose de 15 cc. Cette eau de lavage, qui contenait encore une quantité notable du liquide filtré, a été introduite dans la cavité du péritoine d'un cobaye à la dose de 30 cc., sans produire un état de maladie ou un abaissement de la température appréciable.

Il faut donc admettre ou bien qu'une partie des substances toxiques est détruite ou que certaines conditions sont nécessaires, pour que ces substances toxiques puissent déployer toute leur activité, comme cela a lieu par exemple dans les cultures prises en bloc. Quelles seraient ces conditions? Nous avons essayé de combiner les produits de la filtration, de les réunir de nouveau et d'en examiner ensuite la toxicité. Nous sommes arrivé à un résultat assez imprévu, c'est que la toxicité *augmente* par ce moyen et que le pouvoir toxique de l'ensemble des produits est supérieur à celui de chaque produit isolé, pris en quantité correspondante à celle qui se trouve dans cet ensemble. On prenait le liquide filtré et l'émulsion normale du résidu bactérien, on les combinait en parties égales ou en certaines proportions, et puis on introduisait le mélange aux cobayes dans la cavité du péritoine. Nous allons citer ici des exemples de ces expériences :

1. Culture du 27 février, âgée de quatorze jours :

Produits injectés.	Poids des anim.	Température.				
		2 h.	4 h.	6 h.	8 h.	18 h.
C_{115} 6 cc.	555 gr.	38°,1	37°,2	36°,9	36°,4.	Mort.
6 cc. R_{115} + 6 cc. F_{115}.	460 —	37°,8	37°,8	37°,5	38°,6.	Mort en 3 jours.
6 cc. F_{115} + 8 cc. R_{115}.	525 —	39°,0	37°,0.	Mort en 11-12 h.		
10 cc. F_{115} + 10 cc. R_{115}.	525 —	39°,2	38°,9	37°,9	37°,9.	Guéri.

De cette culture, 12 cc. de R_{115} n'ont produit aucun effet, ainsi que 10 cc. de F_{115}; 20 cc. de F_{115} ont tué les animaux dans deux expériences.

2. Culture du 3 mars :

Produits injectés.	Poids des anim.	Température. 2 h.	6 h.	8 h.	24 h.	30 h.
6 cc. de C_{115}.	535 gr.	38°,9	35°,0	34°,5. Mort dans 18-20 h.		
6 — F_{115} + 6 cc. R_{115}.	515 —	37°,3	36°,9	37°,2	37°,5	37°,8. Guérison lente.
10 — F_{115} + 10 cc. R_{115}.	595 —	38°,5	37°,6	36°,0	37°,00. Guérison lente.	
10 — F_{115} 10 cc. R_{115}.	630 —	37°,5	36°,5. Mourant. Mort au bout de 8 h. 1/2.			

De cette portion de culture, F_{115} est resté inactif même à la dose de 20 cc.; R_{115} n'a rien produit, ni à la dose de 10, ni même à celle de 20 cc.

La même culture, conservée pendant quatorze jours :

4 cc. de C_{115} ont tué un cobaye de 585 g. au bout de 48 h.

	2 h.	5 h.	19 h.	28 h.	40 h.
10 — de (F_{115} + R_{115})[1] :	38°,3	38°,6	35°,5	34°,5	37,°7. Lente guérison.
20 — de (F_{115} + R_{115})	37°,8	37°,2	Mort.		

Tandis que 20 cc. de R_{115} n'ont produit qu'une faible réaction; 20 cc. de F_{115} ont tué un cobaye et n'ont donné qu'une faible réaction chez l'autre.

3. Culture du 7 mars, âgée de dix-huit jours :

C_{115} à la dose de 6 cc. a tué un cobaye de 590 g. au bout de 40 h.

		2 h.	4 h.	6 h.	7 h. 1/2.	24 h.	30 h.
6 cc. F_{115} + 6 cc. R_{115}	485	36°,5,	35°,5	34°,5	34°,0 Mort en 8-10 h.		
10 — F_{115} + 10 — R_{115}	560	38°,6,	39°,0	38°,5	39°,0	35°,5	38°,0 Guéri.

De cette culture 20 cc. de F_{115} sont restés sans action, ainsi que 12 cc. de R_{115}.

1. C'est-à-dire 10 cc. de mélange du liquide filtré et du résidu bactérien en volumes égaux.

4. Culture du 19 avril, âgée de quatorze jours :

C_{115}, à la dose de 6 cc., a tué un cobaye de 495 gr. au bout de 24-30 h.
12 cc. de (F_{115} + R_{115}) 475 2 h. 1/2 39°,1 6 h. 1/2 36°,2 20 h. 1/2 35°,9 28 h. 37,7 Guéri.
18 cc. de — 485 — 38°,6 — 37°,3 — 38°,1 Mort d. 48 h.

Il fallait 25 cc. de F_{115} de cette culture pour tuer un cobaye, et même 20 cc. de R_{115} produisaient une action très faible.

Nous voyons donc que le mélange des produits de la filtration devient toxique, tandis que les doses de ces produits entrant dans ce mélange sont absolument inactives. Le pouvoir toxique du mélange reste inférieur à celui des cultures, ce qui dépend probablement de la destruction d'une certaine partie des substances toxiques pendant la filtration, et aussi d'une perte qu'elles peuvent subir pendant le lavage, mais qui est difficile à déterminer. Nous avons cité aussi des exemples de la réceptivité différente que montrent les animaux vis-à-vis du mélange comme vis-à-vis des cultures et de leurs produits de la filtration. Nous avons vu des doses moins considérables tuer les cobayes, tandis que d'autres cobayes résistaient à des doses plus élevées, ne montrant que des symptômes de maladie plus ou moins prononcée. Cette différence ne se trouve pas en rapport avec le poids des animaux.

En ajoutant du liquide filtré au résidu vibrionien de la filtration, on crée des conditions favorables pour la manifestation du pouvoir toxique des produits bactériens. Il serait maintenant intéressant à étudier en quoi consistait ce rôle du liquide filtré. Peut-on en chercher la cause tout simplement dans ce fait que le bouillon serait plus apte que l'eau distillée à dissoudre les substances toxiques contenues ou adhérentes aux corps des bactéries ? Cette hypothèse, très peu probable déjà *a priori*, est facile à réfuter. Si l'on dilue le résidu bactérien, non dans l'eau distillée, mais dans le bouillon de pieds de veau (toujours en quantité correspondante à celle de la culture), on obtient une émulsion dont la toxicité ne diffère guère de celle d'une émulsion dans l'eau distillée, et est pareille à la toxicité d'une émulsion aqueuse ; elle est beaucoup inférieure à celle d'une culture.

Peut-être s'agit-il du même poison, contenu dans les deux parties du mélange? Par exemple, la dose toxique du liquide filtré est celle de 20 cc.; la même dose du résidu bactérien est aussi toxique : en combinant les deux produits par 10 cc., nous obtenons une dose mortelle du poison. Mais cette explication ne peut pas être admise pour les cas où les doses totales du mélange de 10 et 12 cc. suffisaient pour provoquer une grave maladie et la mort des animaux.

La réaction alcaline du liquide filtré ne joue aucun rôle important; nous avons dilué le résidu bactérien dans une solution ammoniacale dont l'alcalinité correspondait précisément à celle du liquide filtré, sans obtenir une augmentation de la toxicité appréciable.

Les substances volatiles du liquide filtré semblent avoir une certaine influence. Nous avons mélangé le résidu bactérien de la culture du 19 avril, stérilisée par le chauffage à 115°, avec le liquide distillé, de sorte que l'alcalinité du mélange correspondait à celle du liquide filtré. Le résidu vibrionien de cette culture s'est montré d'une très faible toxicité; ainsi 20 cc. de ce résidu n'étaient pas toxiques dans tous les cas.

		2 h. 1/2.	6 h. 1/2.	20 h. 1/2.	28 h.	
6 (R_{115} + liq. distillé)	475 gr.	37°,1	36°,8	38°,3	38°,8.	Guérison.
10 (R_{115} + liq. distillé.)	485 —	38°,3	36°,3	34°.	Mort.	

Donc, il semble, que les produits solubles des bactéries, comme par exemple les produits volatils, contribuent à provoquer l'intoxication de l'organisme animal. Il serait intéressant de continuer ces études afin d'établir des rapports réciproques de différents produits bactériens, et aussi de voir comment l'organisme d'un animal, ayant reçu des bactéries vivantes ou mortes, se comporte vis-à-vis de l'introduction de différents produits bactériens solubles.

VII

Nous essayerons de résumer ce travail de la façon suivante :

Toutes nos expériences ont été faites avec des cultures dans le bouillon; elles ont porté exclusivement sur les cobayes et au moyen d'injections intra-péritonéales.

Les cultures du vibrion avicide contiennent des substances toxiques. Ces dernières sont distribuées dans la partie soluble des cultures et se trouvent aussi dans la partie solide consistant dans les corps des microbes et dans les substances qui y adhèrent.

La toxicité des cultures stérilisées augmente par leur séjour prolongé à la température ordinaire et par le chauffage; dans le premier cas, on peut songer à une lente dissolution des substances toxiques; dans le second, on pourrait aussi supposer la formation de poisons secondaires.

La filtration sur porcelaine ne peut pas être considérée comme un procédé bien avantageux pour séparer les poisons solubles. Ces derniers ne passent pas entièrement par la porcelaine et une partie s'en détruit probablement.

La toxicité des produits de filtration — liquide filtré et résidu bactérien — est faible relativement à la toxicité des cultures prises en bloc. La toxicité du liquide filtré varie généralement avec celle des cultures; nous n'avons pas pu constater le même fait avec sûreté pour le résidu bactérien.

L'isolement de la substance toxique du liquide filtré est extrêmement gêné par la composition compliquée du liquide filtré. Jusqu'ici il n'y a que les procédés consistant à entraîner le poison par précipitation.

En combinant le liquide filtré avec le résidu bactérien, on peut regagner le pouvoir toxique. Peut-être la présence de quelques produits solubles du métabolisme des bactéries, des produits alcalins par exemple, est-elle nécessaire pour que les substances toxiques puissent déployer toute leur activité.

Les substances toxiques du résidu passent peu à peu dans

la dilution aqueuse. Cette dilution représente une liqueur faiblement opalescente, donne les réactions des corps albuminoïdes, se caractérise par la présence du phosphore et a des propriétés toxiques. Il est très probable que le poison des corps des bactéries est une substance albuminoïde, qu'on peut ranger, d'après la classification moderne, parmi les nucléo-albumines.

Cette substance et le poison du liquide filtré représentent-ils le même corps? C'est une question actuellement impossible à résoudre. La chose est probable au point de vue de l'action physiologique, puisque les effets produits par le liquide filtré et le résidu sont à peu près les mêmes. Mais il faut tenir compte de ce que le tableau clinique de ces intoxications a de trop peu typique. L'abaissement de la température et la prostration sont des phénomènes assez communs dans les diverses intoxications. Nous avons observé, par exemple, les mêmes symptômes dans l'intoxication produite par injection intra-péritonéale d'une solution d'acide chlorhydrique très étendu.

En terminant notre mémoire, nous profitons de l'occasion pour remercier M. E. Roux, au laboratoire duquel, à l'Institut Pasteur, le présent travail a été fait.

V

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

MODE DE PRODUCTION DES CONTRACTURES

DANS LE TÉTANOS

Par M. P. AUTOKRATOW

Médecin de la section des maladies mentales et nerveuses à l'hôpital militaire de Kiew.

I

Le symptôme le plus caractéristique dans le tableau clinique du tétanos est l'apparition de contractures qui, au début de la maladie, se localisent dans certains groupes de muscles et ne deviennent générales que plus tard.

Les contractures tétaniques sont suffisament décrites au point de vue clinique, mais la question de leur origine et de leur localisation dans le système nerveux reste presque inabordée.

Après les expériences de Carle et Rattone, de Nicolaier, Rosenbach, etc., qui ont mis en évidence la nature contagieuse et bactérienne du tétanos, et après les recherches de Kitasato, qui a cultivé ce microbe en culture pure et a montré que l'inoculation de ce microbe provoque tous les symptômes du tétanos chez les différentes espèces d'animaux, ont paru beaucoup de travaux sur le tétanos, comme, par exemple, ceux de MM. Sanchez Toledo et Veillon, Vaillard et Vincent, Brieger et Frænkel, Knud Faber, etc.

Tous ces auteurs s'occupent surtout des caractères morphologiques et biologiques du microbe du tétanos, de l'étiologie et de la pathogénie de la maladie; mais la question de l'origine des contractures tétaniques, qui nous intéresse plus particulièrement ici, n'a été qu'ébauchée.

Ainsi, dans la première période du tétanos, Nicolaïer et tous ceux qui se sont occupés du tétanos après lui ont constaté que chez les animaux où le tétanos a été provoqué expérimentalement, les contractures sont d'abord locales; si le poison produit par les bactéries rencontre une grande résistance de la part de l'organisme, les contractures restent localisées, finissent par disparaître, et l'animal guérit.

Les contractures commencent par être locales, dit Knud Faber[1]; on peut croire qu'elles dépendent de l'irritation des bouts périphériques des nerfs moteurs. Les contractures généralisées interviennent seulement dans les cas où le poison pénètre dans le sang. Cette opinion de M. Faber, à propos de l'origine des contractures du tétanos et surtout des contractures locales, est hypothétique et n'est pas établie expérimentalement.

Dans le mémoire de MM. Vaillard et Vincent[2], pour expliquer l'action du poison tétanique sur le système nerveux, on trouve quelques expériences, qui ont montré que si, chez un animal atteint d'un tétanos généralisé on détruit progressivement la moelle épinière, en introduisant dans le canal vertébral une tige flexible, on fait disparaître les contractures et les spasmes dans les membres, qui sont innervés par les portions détruites de l'axe spinal. De même si chez un animal dont le renflement lombaire a été préalablement détruit, on injecte une dose de toxine tétanique suffisante pour produire le tétanos généralisé, tandis que toutes les parties du corps en rapport avec la portion intacte du neuraxe sont contracturées et rigides, les membres posté-

1. Knud Faber, *Die Pathogenese des Tetanus* (*aus dem Laboratorium f. medicinische Bacteriologie zu Kopengagen*). *Separat. Abdr. aus Berlin klinisch. Wochenschrift*, 1890, n° 31.

2. Vaillard et Vincent, *Contribution à l'étude du tétanos. Annales de l'institut Pasteur*, 1891, n° 1, p. 1.

rieurs se trouvent dans l'état de paralysie. Enfin le tétanos ne se développe pas dans les groupes musculaires dont les nerfs sont sectionnés. Toutes ces expériences conduisent ces auteurs à la conclusion que le poison tétanique agit sur la moelle épinière à la façon de la strychnine. Mais ils ont soin d'ajouter qu'il est des faits que l'hypothèse de l'action exclusive du poison sur la moelle épinière ne suffit peut-être pas à expliquer. Tels sont : le début constant des contractures exclusivement dans les muscles intéressés par l'inoculation, ou dans les muscles les plus voisins du point injecté; la répartition unilatérale des symptômes du côté inoculé et, parfois, la limitation exacte à une moitié du corps.

Outre cela, MM. Vaillard et Vincent ont remarqué que lorsque la dose de toxine injectée dans un membre est extrêmement faible, les contractures se localisent exclusivement dans un groupe des muscles, et ce fait leur donne l'idée que peut-être la toxine est un poison qui agit seulement sur les muscles.

Les expériences de MM. Vaillard et Vincent sont loin d'expliquer comme on voit la pathogénie des contractures tétaniques.

En vue de cet état imparfait de nos connaissances dans la question sur l'origine des contractures tétaniques, j'ai entrepris les expériences suivantes, ayant pour but d'expliquer le mode et l'origine de contractures tétaniques, ainsi que les particularités de leurs manifestations.

Mes expériences ont été faites dans le laboratoire de M. le professeur Straus, à qui j'exprime ici ma profonde reconnaissance.

II

Il est établi que la réceptivité des différents animaux à l'action des cultures pures du tétanos est bien variable. Selon le degré de réceptivité, se trouve au premier rang le cobaye; au second, la souris; puis le rat blanc, le lapin, le chien et la poule.

Deux ou trois gouttes de culture injectées sous la peau du cobaye, de la souris et du rat suffisent pour les faire périr en vingt-quatre à trente heures; pour tuer le lapin ou le chien, il faut leur injecter une dose cinq ou six fois plus forte, et même quelquefois les chiens ne succombent pas avec une pareille dose, et les lapins ne succombent qu'après trois ou six jours.

La période d'incubation chez les cobayes, les souris, les rats et les lapins dure de huit jusqu'à trente heures; chez les chiens les premiers symptômes apparaissent après six à huit jours, quelquefois après dix jours.

La plupart de mes expériences ont été faites sur des cobayes; quatre sur des chats et des lapins.

Le tableau des symptômes du tétanos qu'on produit expérimentalement chez les animaux est bien connu.

Après la période d'incubation, qui est variable et dépend de l'espèce des animaux et de la dose de la culture inoculée, paraissent les contractures, qui, dans la première période, ont un caractère strictement local. Les muscles qui sont frappés les premiers sont ceux qui sont le plus rapprochés du point où l'on a fait l'inoculation de la culture.

Ainsi, si nous pratiquons l'inoculation sous la peau du membre postérieur ou antérieur, ce sont les muscles de la cuisse, ou les muscles du membre antérieur qui sont atteints de contracture. Si on a fait l'inoculation sous la peau du dos, les contractures surviennent d'abord dans les muscles du dos dans le voisinage du lieu d'inoculation. Si, enfin, on a fait l'inoculation sous la peau de la queue, un peu à côté de la ligne médiane, après un certain laps de temps, huit ou dix heures environ, on constate facilement l'extension et l'adduction d'une des extrémités; plus tard commence la rigidité de l'autre, les doigts sont écartés, la queue est déviée du côté de l'inoculation. L'animal se déplace seulement à l'aide des membres antérieurs.

On remarque que, chez les cobayes inoculés sous la peau du membre postérieur, ce membre se prend d'abord, puis le membre postérieur du côté opposé; quinze ou dix-huit heures après, les extrémités antérieures sont aussi attaquées et se

trouvent en extension rigide; quelquefois, simultanément, les muscles du dos sont frappés et l'animal contracturé décrit un arc de cercle (opisthotonus). Puis les accès convulsifs deviennent plus fréquents. Un bruit insignifiant, un cri, un battement de mains provoquent chez les animaux un accès des contractures cloniques; les contractures locales, qui existaient déjà augmentent, et la dyspnée apparaît.

Déjà au moment de l'apparition des contractures locales, les réflexes tendineux dans l'extrémité postérieure où l'on a fait l'inoculation sont manifestement exagérés. Si, dans ce temps, après avoir sectionné le tendon du muscle quadriceps et en attachant à ce tendon un fil faiblement tendu sur une baguette verticalement posée, on donne un léger coup sur cette baguette, on provoque une série des raccourcissements dans le muscle; raccourcissements violents et successifs, qui durent quelque temps même après le coup. En examinant les réflexes tendineux sur l'autre extrémité, ces derniers se présentent normaux. Quand on presse légèrement sur l'extrémité tétanisée, le cobaye pousse un cri aigu, à cause de la douleur qu'il éprouve, et cherche à s'enfuir.

Au début des accès convulsifs généralisés, l'animal devient immobile, il se cache dans un coin, dans l'obscurité; tous ses mouvements s'engourdissent, le corps est rétracté du côté de l'inoculation; de temps en temps on observe de rapides contractures musculaires dans les muscles maxillaires, tantôt de deux côtés, tantôt d'un côté. Un tel état dure quelques heures, et l'animal succombe.

Dans une expérience sur le lapin, il est arrivé que l'animal mangeait très bien, paraissait bien portant, quand subitement apparurent chez lui tous les symptômes décrits plus haut, et le lapin périt dans les accès convulsifs.

Par cette description du tétanos chez les animaux, provoqué par l'inoculation de la culture pure, on voit que les contractures tétaniques rentrent dans la classe des contractures spasmodiques et en ont tous les caractères principaux.

En se basant sur les résultats fournis par l'anatomie pathologique ainsi que par l'expérimentation, la plupart des auteurs acceptent que les contractures spasmodiques appa-

raissent à la suite de l'excitation des cellules motrices des cornes antérieurs de la moelle. Ces cellules peuvent être directement irritées par une substance toxique, ou bien leur suractivité est sollicitée par le défaut de l'action inhibitrice du cerveau, ou bien, enfin, par suite d'une action réflexe : les cellules motrices sont irritées par la voie des cellules sensibles de la moelle; celles-ci étant sollicitées soit par les nerfs périphériques sensitifs (portion centripète des arcs musculaires réflexes), soit par des excitations pathologiques amenées par les fibres du faisceau pyramidal.

Connaissant ainsi les conditions générales de la production des contractures spasmodiques, nous devons, pour interpréter le mécanisme des contractures tétaniques, essayer de résoudre expérimentalement la série de questions suivantes :

1° Le poison tétanique agit-il directement sur la moelle épinière? ou bien les centres moteurs cérébraux prennent-ils part à l'apparition des contractures locales du tétanos?

2° Si on parvient à éliminer l'intervention de l'encéphale, il faut encore déterminer si ces contractures surgissent sous l'influence directe exercée par le poison sur les cellules motrices de la moelle épinière, ou bien si l'action de la moelle n'est mise en jeu que par voie réflexe.

III

Nos expériences ont visé la solution des questions précédentes. On peut diviser ces expériences en quatre groupes.

Le premier groupe porte sur des expériences faites sur des cobayes; elles ont été instituées de la manière suivante. Sur trois animaux, la moelle épinière a été sectionnée au-dessus ou au-dessous du renflement lombaire; puis, dans une des extrémités postérieures, on a inoculé la culture du tétanos. Dans tous ces cas, après vingt-quatre à trente heures on a constaté les contractures locales près du lieu de l'inoculation, et plus tard ont apparu les accès convulsifs généraux, pendant lesquels l'animal succomba. Chez un quatrième cobaye, on

sectionne la moelle épinière au niveau du renflement lombaire; l'opération a été gracieusement faite par M. Laborde[1]. Cette opération détermine la paralysie des deux membres postérieurs, l'abolition complète des réflexes tendineux, la perte de la sensibilité à la douleur et l'incontinence d'urine. Six semaines après, une inoculation de culture pure du tétanos a été faite au membre droit postérieur, dans la région de la cuisse. Le jour suivant, les deux extrémités postérieures sont restées, comme auparavant, paralysées. Quelques heures plus tard les contractures cloniques générales ont apparu et l'animal mourut.

Dans d'autres expériences, on pratiqua l'inoculation préliminaire de la culture du tétanos; quand les phénomènes locaux sous forme de contractures se manifestèrent, on sectionna la moelle épinière au-dessus ou au-dessous du renflement lombaire. On constata alors que l'état tétanique, dans l'extrémité où avait été injecté le poison, ne disparaissait pas, tandis que l'autre extrémité était paralysée; après la phase des contractures générales, l'animal succomba.

Dans les trois expériences suivantes, après l'inoculation de la culture du tétanos dans un membre postérieur, dès l'apparition des contractures locales, nous avons pratiqué la section de la moelle épinière dans la région du renflement lombaire; dans un des cas nous l'avons détruit, comme MM. Vaillard et Vincent, en introduisant dans le canal vertébral une tige fine et flexible. Dans ces conditions les contractures disparurent et les deux extrémités furent paralysées.

Le second groupe, portant également sur des cobayes, est relatif à des expériences de section des nerfs périphériques (nerf crural et nerf sciatique) de l'extrémité, où l'on avait inoculé la culture du tétanos; cette section était faite au moment où les contractures locales tétaniques étaient manifestées avec force. — Dans deux cas le tronc de nerf crural était sectionné directement sous l'arcade fémorale; le nerf sciatique était sectionné dans deux cas près de la surface postérieure de la tête du fémur.

1. Nous profitons de cette occasion pour remercier M. Laborde de l'aide qu'il nous a obligemment prêtée pour nos expériences de vivisection.

Dans les expériences avec section du nerf crural, les contractures dans l'extrémité correspondante disparurent aussitôt après la section; mais dans les cas de section du nerf sciatique, quoique les contractures se fussent affaiblies, elles ne disparurent pas complètement.

Le troisième groupe renferme sept expériences, dont une fut faite sur un chat, et six autres sur des cobayes. — Dans quatre cas de cette série on sectionnait simultanément les racines sensibles, ainsi que les racines motrices du renflement lombaire de la moelle épinière, du côté où l'on avait observé les contractures locales, provoquées par l'inoculation de la culture pure. Dans deux expériences sur les cobayes et dans une sur le chat (la dernière expérience a été exécutée dans le laboratoire de M. Laborde), on sectionna seulement les racines sensibles postérieures. Dans l'une et dans l'autre série de ces expériences les contractures locales disparurent.

Le quatrième groupe contient quatre expériences sur les cobayes. Après l'apparition des contractures locales dans les masses musculaires du membre postérieur, provoquées par l'inoculation préalable, on pratiqua à plusieurs endroits des injections sous-cutanées d'une solution à 5 p. 100 de chlorhydrate de cocaïne, à la dose d'un demi-centimètre cube. Au bout de trois à cinq minutes, les contractures s'affaiblirent, et un peu plus tard apparut une légère excitation, après quoi la contracture reparut et l'animal tomba dans son état antérieur. Dans deux expériences enfin, pendant le temps où la contracture tétanique dans un des membres postérieurs était violemment prononcée, nous avons détaché la peau de cette extrémité. Cette opération n'a pas modifié la contracture.

IV

Si nous rapprochons tous ces résultats, nous pouvons en tirer les conclusions suivantes :

1° Les contractures locales qui sont provoquées chez les animaux dans la première période du tétanos, à la suite de l'inoculation de la culture dans le membre postérieur, dispa-

raissent si l'on vient à détruire ou à sectionner la moelle épinière dans la région du renflement lombaire : ces contractures n'apparaissent pas après l'inoculation de la culture du tétanos, si, précédemment, la moelle épinière a été détruite dans cette région ;

2° Ces contractures disparaissent aussi soit par la section des racines sensibles, soit par la section des racines sensibles et motrices, faite en même temps, soit par la section des nerfs périphériques ;

3° Sous l'influence des injections sous-cutanées de solution de cocaïne on observe un affaiblissement momentané des contractures locales.

En analysant ces résultats, nous voyons que, dans la production des contractures locales, à la période primitive, la moelle épinière intervient exclusivement, et précisément le segment de la moelle correspondant au lieu où l'on a fait l'inoculation. Ainsi, à la suite de l'injection du poison tétanique dans les extrémités postérieures, c'est le renflement lombaire qui est atteint. Il nous reste maintenant à expliquer par quelle voie agit le poison tétanique.

Les expériences de section des nerfs montrent que, après une pareille section, les contractures disparaissent.

Nous avons dit que la section des racines postérieures a amené la disparition des contractures. Ces expériences rapprochées des précédentes montrent que le poison tétanique produit une irritation des nerfs sensibles périphériques, laquelle à l'aide des racines postérieures détermine l'irritation des cellules motrices dans la région correspondante de la moelle épinière. Cette irritation se transmet par les voies motrices à un groupe musculaire défini, et fait apparaître la contracture dans le groupe musculaire correspondant au lieu d'inoculation.

Les injections sous-cutanées de cocaïne montrent aussi que le poison tétanique agit sur les bouts périphériques des nerfs.

La cocaïne, comme on le sait, provoque en effet une anesthésie locale par suite de son action sur les extrémités des nerfs périphériques.

Parmi les symptômes qui militent encore en faveur de l'action périphérique du poison tétanique, on peut mentionner la sensibilité exagérée à la pression que l'on constate dans le membre au moment de l'apparition des contractures locales. Ces faits permettent de conclure que les contractures du tétanos sont d'origine réflexe, ayant pour point de départ l'irritation des nerfs sensibles périphériques. Cette irritation porte-t-elle sur les nerfs sensitifs cutanés ou sur les nerfs sensibles des muscles? C'est ce que nous ne pouvons décider d'une façon absolue. Toutefois, nos expériences de séparation de la peau sur l'extrémité tétanisée chez deux cobayes paraissent permettre d'exclure l'intervention des nerfs cutanés.

Le présent travail a été exécuté d'après le plan qui nous a été proposé par M. Gamaléia, auquel nous adressons ici nos remerciements.

REVUE ANALYTIQUE ET CRITIQUE

DU PROCESSUS HISTOLOGIQUE ET DE LA NATURE DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

Par M. le Dr **M. KLIPPEL**

Chef de laboratoire de la Faculté.

La nature de la paralysie générale jugée par ses lésions histologiques est un sujet à l'ordre du jour. Tous les auteurs qui se sont occupés de cette maladie ont cherché à exprimer dans une formule restreinte la nature de l'affection dont ils observaient les lésions. Des avis contraires ont été émis, les uns faisant jouer le rôle premier à l'altération du tissu conjonctif, d'autres fixant le processus du début dans un trouble vasculaire, d'autres enfin faisant intervenir surtout les adultérations des éléments nobles de l'écorce, notamment des cellules cérébrales.

Si l'on voulait rechercher les origines de ces différentes manières de voir, on pourrait, croyons-nous, les découvrir dans des doctrines plus générales et les trouver liées à la manière de concevoir le processus de l'inflammation ; les uns, avec Virchow, faisant surtout intervenir dans l'irritation la prolifération et l'hypertrophie des éléments du tissu conjonctif; les autres insistant avec Cohnheim sur la diapédèse des globules sanguins; les autres enfin, frappés des lésions de l'élément noble, inclinant vers l'opinion d'une inflammation parenchymateuse primitive.

Mais remontant plus haut, si nous nous reportons aux écrits des premiers auteurs qui établirent les lésions à l'œil nu de la paralysie générale et dégagèrent son entité du groupe confus des maladies mentales, nous verrions dès cette époque le désaccord se produire et naître les mêmes incertitudes.

Ne savons-nous pas, en effet, que Bayle[1], dans un premier travail

1. Bayle. *Recherches sur l'arachnitis chronique*, etc., 1822.

crut pouvoir localiser la maladie dans l'arachnoïde et que ce même auteur, reconnaissant son opinion comme trop exclusive, considéra, dans un travail paru quatre ans plus tard[1], que les lésions étaient bien plus étendues et multiples qu'il ne l'avait cru d'abord ! — que Parchappe conclut que la folie paralytique est due à un ramollissement[2] —, que Calmeil[3] déclara, après de longues recherches, qu'aucune altération ne s'y trouvait avec constance.

S'il nous était permis d'anticiper sur des faits que nous aurons à développer plus loin, nous dirions que ces différentes manières de définir la maladie, tant en considération des lésions à l'œil nu qu'en raison des données du microscope, relèvent de ce fait, que les auteurs observaient la maladie à des périodes et dans des formes différentes, tandis que, pour juger de la nature d'un processus morbide, c'est à son début qu'il faut l'observer et le surprendre.

Revenons à ce que nous disions en commençant : à l'heure actuelle la question de la nature de la paralysie générale, fondée sur l'histologie, s'est de nouveau posée.

Au Congrès des aliénistes de Lyon[4], au cours de la discussion sur les rapports de la paralysie générale et de l'alcoolisme, M. Joffroy a été amené à dire que ses observations personnelles lui avaient suggéré l'idée que la paralysie générale fût non une encéphalite interstitielle mais une encéphalite parenchymateuse. M. Pierret, dont la compétence en histologie est reconnue, a défendu la même opinion et appuyé la manière de voir de M. Joffroy.

M. Magnan au contraire cherche à démontrer que les lésions prépondérantes sont celles des vaisseaux et du tissu interstitiel.

Plus récemment encore, la même question de pathogénie s'est posée à la Société médicale des hôpitaux de Paris à l'occasion cette fois des rapports du tabes avec la paralysie générale[5]. M. le docteur Raymond, tout en n'exprimant pas une opinion arrêtée sur le début des processus histologiques, a reconnu que plusieurs auteurs tendaient actuellement à faire prévaloir les lésions des éléments nobles. M. Joffroy, revenant sur le sujet qu'il avait abordé au Congrès de Lyon, a affirmé à nouveau sa manière de voir; tandis que pour M. Ballet la maladie restait une encéphalite interstitielle.

Pour notre part, dans l'un des premiers mémoires que nous avons publiés sur l'histologie de paralysie générale[6], après avoir insisté sur les lésions des éléments nobles de la substance corticale, nous écrivions :

1. BAYLE. *Traité des maladies du cerveau et de ses membranes*, 1826.
2. PARCHAPPE. *Recherches sur l'encéphale et Traité de la folie*, 1838-1841.
3. CALMEIL. *Paralysie générale. Dict. de Méd.* en 30 vol.
4. *Congrès des aliénistes de Lyon*, 1891.
5. *Soc. méd. des hôp.* Séance du 8 avril 1892.
6. KLIPPEL. *Lésions histologiques de la paralysie générale. Soc. anat.* 1889.

« La paralysie générale est regardée comme une sclérose diffuse du cerveau. Cette sclérose nous a paru essentiellement relative. Plus les éléments nerveux étaient dégénérés, plus le tissu névroglique gagnait en netteté..... Ce qu'on peut dire c'est que ce tissu est chargé des produits de la désorganisation des éléments nobles. La maladie se présente, d'après nos observations, plutôt comme une inflammation parenchymateuse dégénérative que comme une encéphalite interstitielle. »

Ces opinions diverses que nous venons de signaler montrent assez que la question de la nature de la maladie qui nous occupe n'est pas encore résolue.

Voilà pourquoi nous pensons devoir insister ici sur cette question. Notre but est d'exposer les diverses théories formulées, de rechercher sur quels arguments se sont appuyés les auteurs qui ont incliné vers telle ou telle opinion, et après avoir exposé et commenté les faits, en tenant compte de nos propres observations, de dégager dans la mesure du possible la théorie la plus vraisemblable et la plus conforme à l'observation anatomique et clinique.

Avant d'entrer dans les détails, et bien que cette remarque ait à peine besoin d'être formulée, il est nécessaire de constater que les auteurs qui admettent l'encéphalite scléreuse comme origine de la maladie, reconnaissent parfaitement et décrivent les lésions des cellules nerveuses ; que, d'autre part, ceux qui se rangent à l'opinion d'une lésion primitive des vaisseaux ou des éléments nobles ne nient pas la possibilité de la sclérose à une période plus tardive de la maladie. Toute la discussion doit nécessairement porter sur le début du processus histologique, soit par la névroglie, — soit par les éléments nobles. Mais ce fait a une importance capitale, car il domine la définition de la maladie et par là la maladie tout entière.

Si l'importance de la connaissance exacte de ce fait avait besoin d'être démontrée, il suffirait de rappeler que cette question s'est posée impérieusement lorqu'il s'est agi d'établir les relations de la maladie avec l'alcoolisme et avec le tabes. Les deux fois la discussion a subi un temps d'arrêt, faute d'avoir pu s'appuyer sur une donnée précise.

I

Lorsque l'on parcourt les différents travaux faits récemment sur l'histologie de la paralysie générale, on rencontre bien souvent la description pure et simple des lésions rencontrées, sans que l'auteur à un moment donné exprime nettement un avis relativement au point qui nous occupe, mais l'étude même et le développement donnés par les auteurs à telle ou telle adultération, permet de dégager quelquefois jusqu'à un certain point l'opinion restée informulée. C'est ainsi, par

exemple, que nous trouvons dans quelques descriptions l'absence de sclérose comme nettement signalée dans telle ou telle observation, ainsi qu'on le verra plus loin.

C'est ainsi que nous retrouvons cette tendance de la part des auteurs à faire prévaloir les lésions des éléments nobles sur celles du tissu conjonctif, théorie nettement formulée par M. Joffroy, M. Pierret et nous-même.

Il ressort de là que l'opinion de la sclérose appartient plus spécialement aux auteurs ayant écrit il y a vingt ou trente ans, tandis que la seconde manière de voir appartient à des travaux de date plus récente.

Parmi les premiers nous trouvons particulièrement Luys, Magnan, Westphal, Lubinoff, etc., et, à la suite, nombre d'auteurs qui se sont rapportés à leur manière de voir, la paralyse générale devenant en quelque sorte synonyme d'*encéphalite interstitielle diffuse*.

Les constatations des lésions à la vue faites dans les autopsies de paralytiques avaient montré comme lésion capitale par sa fréquence et ses caractères l'épaississement des méninges qui s'enlevaient en entraînant des parcelles de substance corticale, épaississement inflammatoire et ayant pour résultat de rendre plus solides et plus résistantes les membranes enveloppantes, la dureté de la substance blanche sous-corticale, des lésions de même ordre à la surface des ventricules, de l'épaississement des parois des ventricules latéraux et du quatrième ventricule en particulier :

A côté du ramollissement de certaines parties, le durcissement d'autres portions devenues plus résistantes.

De telles lésions sont rencontrées avec leur maximum de netteté dans les cas les plus anciens et ayant évolué avec une certaine lenteur. Dans certains, les plus accusés sous ce rapport, il pourrait sembler que le processus pathologique fût terminé, ayant abouti à une lésion indestructible et presque cicatricielle.

D'un autre côté, le microscope montre dans ces cas, avec un faible grossissement, des lésions vasculaires, la multiplication des noyaux, et notamment dans la substance blanche, la sclérose.

De là la notion de la sclérose, appliquée également aux cas où les lésions sont infiniment moins prononcées, à la diapédèse par exemple et à la multiplication des noyaux.

Beaucoup d'autres se sont bornés à signaler et à décrire ces lésions de sclérose.

Mais dans un travail des plus remarquables M. le docteur Luys a cherché à pénétrer dans le développement et la genèse de cette sclérose. Nous allons résumer ce travail en quelques lignes comme celui qui fournit les meilleurs arguments et les vues les plus ingénieuses en faveur de la doctrine de l'encéphalite interstitielle[1].

1. Des conditions pathogéniques du développement de la paralysie générale

La maladie qui éclate à la suite d'une cause occasionnelle (influences morales, excès alcooliques) serait subordonnée à un travail préparatoire d'évolution qui s'accomplit au sein de l'intimité des tissus. Après avoir fait remarquer l'épaississement des méninges dans la vieillesse par rapport à ce qu'on observe chez les sujets jeunes, où les méninges, très minces, se détachent difficilement en se brisant sous la traction, M. Luys remarque que la trame fibrillaire interstitielle, « ce ciment du tissu nerveux qui remplit au milieu du système le rôle de support mécanique et d'élément trophique, est en perpétuel travail d'évolution depuis le commencement jusqu'à la fin de la vie; ce tissu est le siège d'un travail profond, incessamment progressif, ayant tendance continuelle à produire une sclérose diffuse; ce tissu, qui chez les jeunes sujets présente la mollesse et la friabilité du tissu embryonnaire, offre des éléments qui se multiplient et se condensent insensiblement, suivant ainsi le terme fatal de son développement. »

Ce fait posé, l'auteur cherche à montrer que la lésion de la paralysie générale répond à l'épaississement et à la prolifération *anticipés* de ce tissu. « Sur les coupes de la substance blanche ou de la substance grise les éléments névrogliques qui normalement se présentent d'une façon rare, régulière relativement, et qui ne forment qu'une partie accessoire de la préparation, se sont, au contraire, multipliés à l'excès et ont formé ainsi un véritable tissu feutré, inextricable, comparable à un mycélium, qui, vivant d'une vie végétative exubérante, a étouffé sous son invasion progressive les éléments actifs de la région dont ils étaient les tuteurs naturels. »

On le voit, ainsi envisagée, la caractéristique du processus de la paralysie générale *n'est que le résultat d'une évolution déviée de la névroglie et une perturbation d'un fait naturel de développement.*

Toute autre cause est secondaire dans la maladie et ne vient que hâter et qu'inciter la prolifération du tissu névroglique dont la lésion croissante va aboutir à l'étouffement des éléments nobles.

II

Nous venons d'exposer la théorie de la sclérose primitive.

Passons maintenant à des travaux où, à côté de la sclérose et aussi des lésions des éléments nerveux, on remarque que la part importante est faite aux vaisseaux.

En décrivant les altérations de la paralysie générale, Lubinoff[1] fait une part très grande aux lésions des vaisseaux. Cet auteur a de plus

en particulier et des diverses dégénérescences scléreuses du système nerveux en général. *Soc. méd. des hôp.* Séance du 12 avril 1878.

1. *Arch. für path. anat.*, LVII, 1873.

décrit avec soin les altérations des cellules nerveuses. Nous aurons à y revenir.

Ludwig Meyer[1] a pu faire des autopsies à une période très rapprochée du début de la maladie, et à ce titre ses constatations sont fort importantes. D'ailleurs à la suite du congrès de Berlin l'auteur est revenu sur ses travaux antérieurs, que l'on trouvera résumés dans le journal de Mendel[2]. Meyer a vu, au début de la maladie, de nombreuses cellules lymphatiques épanchées dans les gaines vasculaires et c'est là, d'après lui, ce qu'on observe aux premiers stades. Plus tard ces mêmes cellules rondes subissent des altérations dégénératives. On y observe la transformation homogène, tandis que l'acide acétique permet encore de reconnaître des noyaux atrophiés; la dégénérescence graisseuse et enfin calcaire se voient également. De bonne heure surviennent dans les vaisseaux altérés des anévrysmes miliaires, fusiformes, avec infiltration possible de sang dans les parois sous forme d'anévrysme disséquant. Des hémorrhagies miliaires y sont encore observées. Rappelons ici, pour mémoire, que Béhier[3] analysant les faits décrits par Meyer proteste contre la limitation de la maladie à une lésion vasculaire et contre l'absence de processus névroglique.

D'autre part Mierzejewski[4] écrit que les vaisseaux sont d'abord malades sous forme d'artérite généralisée, mais avec prédominance d'intensité sur tel ou tel point. Les espaces lymphatiques sont remplis de globules blancs et même de globules rouges. Cette extravasation, résultat du processus d'hyperémie, survient avant l'altération des vaisseaux qui en est la conséquence par l'irritation de ces globules sur les parois. Il peut se faire des anévrysmes miliaires.

M. le docteur Luys qui a fait si grande la part de la sclérose, ainsi que nous l'avons vu, a néanmoins très bien reconnu les lésions vasculaires et, si nous revenons ici sur son opinion, c'est afin de montrer combien il semble se rapprocher de la manière de voir des auteurs précédents, cela dans un autre travail que celui cité plus haut. On en jugera par un autre passage que nous transcrivons ici : « En vertu de ces nouvelles conditions de la circulation cérébrale, des troubles profonds vont se révéler dans le tissu même du cerveau. D'une part cette distension permanente des courants sanguins va amener dans les gaines vasculaires des obstructions circulatoires, des épaississements des parois, lesquels vont mettre un obstacle matériel aux échanges interstitiels des cellules cérébrales et amener à bref délai leur mortification par ischémie. D'une autre part, *les éléments de la névroglie* qui participent d'une façon si intime à la vie des éléments nerveux, *vont entrer à leur tour*

1. *Arch. für Anat. und Psych.*, LVIII, liv, 2.
2. *Neurologisches Centralblatt*, 1890.
3. Behier, *Gaz. des hôpitaux*, 1875-1876.
4. Luys. Documents statistiques pour servir à l'étude des conditions pathogéniques de la paralysie générale. *Union médicale*, 1883.

dans le cycle morbide; ils vont s'hypertrophier, se multiplier à l'infini et par leur prolifération incessante donner naissance à un tissu nouveau, véritable sclérose interstitielle qui va étouffer les éléments nerveux qu'elle était destinée à nourrir, et créer ainsi des désordres incurables à marche fatalement progressive. »

Nous soulignons ces mots : les éléments de la névroglie vont entrer à leur tour dans le cycle morbide.

Rezzonico[1] cite l'observation d'un malade mort dans un accès de congestion cérébrale où il trouva dans les vaisseaux des cylindres d'aspects graisseux ou amyloïdes mais sans réaction spéciale.

Fischel[2] a beaucoup insisté sur les lésions vasculaires sous forme d'inflammation avec quelques figures de division dans les noyaux des vaisseaux, ou sous forme de dégénérescence hyaline, amyloïde, calcaire, graisseuse.

L'un des auteurs qui a fait jouer le rôle le plus important aux vaisseaux de l'écorce, tant dès le début de la maladie et avant toute autre lésion dans les cas qu'il a pu observer chez l'homme, que dans des lésions analogues pouvant être reproduites expérimentalement chez les animaux, est Mendel dont nous allons rappeler les travaux.

Dans un mémoire daté de 1884, cet auteur a reconnu que les capillaires étaient vides de sang et que les artères étaient oblitérées sur place. Consécutivement on voit la dégénérescence parenchymateuse des cellules, *mais pas de lésions de la névroglie*. Les espaces lymphatiques, soit autour des cellules, soit des vaisseaux, sont remplis d'une matière jaunâtre. A ce moment, pas encore de lésions de la névroglie.

En second lieu, Mendel[3], revenant sur cette question de l'altération primitive des vaisseaux au congrès de Berlin, il y a deux ans, après avoir montré que la maladie occupe l'ensemble de l'encéphale et constitue ainsi une maladie à part, insiste sur l'altération des vaisseaux et finit par conclure que celle-ci est *primitive*, qu'elle survient avant les autres lésions, avant les altérations de la névroglie, avant celles des éléments nobles. A l'appui de cette manière de voir, il rappelle l'observation de Greppin montrant dans un cas d'autopsie précoce l'absence de lésions des tubes nerveux; puis les recherches de Friedmann démontrant des lésions vasculaires intenses dans un cas ayant cliniquement évolué en deux mois. Une observation de Mendel lui-même offrait la même particularité.

Tous ces faits sont contraires à la lésion parenchymateuse dégénérative ou névroglique envisagée comme primitive. Continuant dans le même ordre d'idées, Mendel rapporte encore les observations de Kronthal qui parlent dans le même sens.

1. *Archiv. ital. per le mal. nervos.*, XXIV, 1887.
2. *Zeitschrift für Heilkunde*, IX, 1888.
3. *Dixième Congrès international*, 8 août 1890.

Il aborde ensuite la partie expérimentale de la question. On sait que l'auteur a reproduit chez le chien une maladie qu'il regarde comme analogue à la paralysie générale chez l'homme.

Ses recherches ont été contrôlées et confirmées par Lemos à Porto, par Kusnezow à Saint-Pétersbourg, par Furstner enfin, qui vit de plus se produire des lésions spinales complétant ainsi l'analogie avec ce qu'on observe chez l'homme.

M. Emil Gerdes[1] a répété sur le chien ces mêmes expériences. — Les animaux ont présenté les signes de la paralysie générale. — A l'examen microscopique l'auteur a constaté l'altération des vaisseaux qui paraît avoir été primitive, et la prolifération de la névroglie; les éléments nerveux paraissaient inaltérés. Ces recherches ont été faites à l'aide des procédés histologiques les plus récents et par le fait ajoutent une confirmation plus complète sur l'absence des lésions des éléments nobles.

La conclusion de Mendel est enfin que, si l'on ne peut se prononcer avec une certitude absolue sur le point de départ des lésions, leur ordre de succession est d'après lui le suivant :

Altération des parois vasculaires résultant de la stase hyperémique, diapédèse; puis inflammation névroglique, puis secondairement à celle-ci altération des éléments nerveux.

Cela constitue une encéphalite interstitielle diffuse aboutissant à l'atrophie cérébrale.

A la suite de la communication de Mendel que nous venons de résumer, une discussion s'est engagée au cours de laquelle Tuczek et Zacher ont établi la prédominance des altérations nerveuses proprement dites. — Nous aurons à revenir sur ces faits un peu plus loin.

Enfin Francesco del Greco[2] a rencontré dans nombre de cas de paralysie progressive l'altération des petits vaisseaux de la pie-mère et de la substance corticale. — La lésion consistait en cellules rondes infiltrées dans la gaine des vaisseaux et en endo-artérite oblitérante avec lésions dégénératives des tuniques vasculaires. Cette lésion se rencontrait chez des malades qui succombèrent au début de leur affection, *et à cette époque l'auteur ne constatait pas encore de signes de sclérose ou d'atrophie.* Cette lésion ainsi isolée au début vient appuyer la manière de voir de Meyer de Rumpf et de Mendel, etc.

Ici nous concluons :

Ces nombreux exemples suffiront sans doute à démontrer que la sclérose dans la paralysie générale semble être *secondaire* à l'hyperémie et à l'inflammation des vaisseaux ; ils établissent que ce processus vasculaire est pour beaucoup d'observateurs le premier stade de la maladie;

1. *Inaugural Dissertation.* Berlin, 1891.
2. *Rivista sperimentale di freniatria e di medicina legale,* XVII-III et *Neurologisches Centralblatt,* n° 9, 1892.

ils impliquent que la mort d'un paralytique général peut survenir à une période où l'on ne trouve aucune lésion de la trame conjonctive; ils montrent, selon nous, que le terme d'encéphalite interstitielle ne convient pas à des cas semblables.

III

En poursuivant cette étude nous nous trouvons maintenant en face des altérations des éléments nerveux eux-mêmes. Quelles sont-elles? A quel moment se montrent-elles? Quelle est leur fréquence ?

Les lésions des cellules et tubes nerveux sont pour ainsi dire constantes au cours des autopsies de paralytiques et les observations qui n'en font pas mention sont véritablement rares.

Aussi les lésions des cellules sont elles signalées et dans des formes diverses par tous les auteurs.

On constate fréquemment leur atrophie pigmentaire ou graisseuse avec déformation, tendance à la forme ronde ou ovale, fragmentation de leurs prolongements, quelquefois leur atrophie très prononcée en certaines régions (Kronthal, Joffroy); dans d'autres cas leur hypertrophie au niveau de la couche des grandes pyramides (Major). Leur prolifération est admise par Meynert et Tigges, mais niée par Mierzejewski et par Ludwig. On a constaté une dégénérescence scléreuse spéciale avec état vitreux (Meynert, Lubimoff, etc.), leurs lésions de différentes formes chez le même sujet, dans quelque cas l'état vacuolaire (Dagonet).

On a signalé encore la prolifération des cellules rondes voisines des grandes cellules nerveuses, et leur envahissement par les éléments néoformés.

On peut donc dire que la lésion des cellules corticales fait partie des lésions les plus typiques de la maladie.

L'attention n'a été appelée sur les tubes nerveux qu'on rencontre dans les couches corticales que beaucoup plus tard. Aujourd'hui de nombreux travaux ont établi la présence des altérations de ces éléments qui pour quelques-uns constituent même une caractéristique de la maladie.

Tuczek[1], en 1884, en se servant du procédé de Exner pour démontrer les tubes nerveux dans la substance corticale, a établi que la lésion de ces fibres nerveuses était le caractère des lésions de la paralysie générale. En effet, il retrouvait le même fait dans des cas où d'autres manifestations, la méningite, les érosions, etc., étaient absentes. C'est aussi la lésion du début de la maladie. Elle se rencontre surtout au niveau des circonvolutions au lobe frontal et dans l'insula. Elle consiste dans la grande diminution ou la disparition des tubes de l'écorce.

1. Tuczek. Berlin, 1884.

Les auteurs allemands ont bientôt entrepris des recherches analogues. Citons les mémoires et observations de Zacher[1], de Friedmann[2], de Tacher[3], de Kronthal[4], de Fischl[5], de Schutz[6], de Meyer[7] (altérations des fibres du cervelet).

En France nous avons fait connaître ces mêmes lésions en les décrivant en 1889 dans sept cas de paralysie générale que nous avons pu observer à l'hospice Sainte-Anne[8]. Et depuis cette époque, nous avons insisté sur ce même fait dans plusieurs de nos écrits[9].

C'est en se fondant sur la présence de ces lésions des éléments nobles que nous venons de rappeler brièvement, c'est frappés de leur importance, c'est en raisonnant aussi par analogie, qu'un certain nombre d'auteurs ont émis l'idée que les lésions de ces éléments fussent, à l'origine de la paralysie générale, en opposition avec les lésions primitives de la névroglie et des vaisseaux.

Au début de ce travail, nous avons déjà cité les noms de MM. Joffroy et Pierret et nous avons rappelé notre manière de voir.

En recherchant parmi les opinions émises à l'étranger, nous constatons que Ziegler[10] a admis deux formes de paralysie générale, l'une interstitielle, l'autre parenchymateuse, et cela à titre de types extrêmes d'une même série. Nous avons vu que Tuczek[11] considérait la lésion des tubes nerveux comme étant fort caractéristique de la paralysie générale et comme en marquant le début; que d'après lui cette altération se retrouvait dans les cerveaux où les méninges étaient normales.

Nous avons rappelé également la discussion du Congrès de Berlin : Zacher y signale deux cas de paralysie générale à marche rapide, dans lesquels l'autopsie montra un haut degré d'atrophie des éléments nerveux, tandis que les altérations des vaisseaux étaient peu marquées, et nous trouvons l'année suivante (1891) les mêmes faits développés par l'auteur[12]. Sa conclusion est qu'il s'agit, dans ces cas, non d'une encéphalite interstitielle consécutive à des lésions vasculaires, mais d'une encéphalite parenchymateuse. Rappelons encore une fois qu'il s'agissait, dans ces cas, de paralysie générale évoluant avec une rapidité peu fréquente et dont les autopsies furent faites à une époque très rapprochée du début.

1. *Arch. für Psych.* Band. XVIII.
2. *Neurologisches Centralblatt*, 15 déc. 1887.
3. *Arch. für Psych.*, V, XVIII.
4. *Neurologisches Centralblatt*, 15 juillet 1887.
5. *Zeitschrift für Heilkunde*, IX, 1888.
6. *Arch. für Psych.*, Bd XXII.
7. Adolf Meyer. *Neurologisches Centralblatt*, n° 12, 1889.
8. Klippel. *Bull. de la Soc. anatomique*, décembre 1889.
9. *Médecine moderne*, 11 septembre 1890. *Annales de psychiatrie*, 1890. *Archives de méd. expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1891.
10. *Traité d'anatomie pathologique.*
11. *Loc. cit.*
12. Zacher. *Neurologisches Centralblatt*, 1er février 1891, p. 68.

Enfin Schütz[1] a rencontré dans douze cas de paralysie générale l'altération destructive des tubes nerveux et regarde cette lésion comme caractérisant la maladie.

Voilà donc un ensemble de faits qui justifient la théorie des lésions parenchymateuses primitives.

IV

Arrivé à ce point de notre travail, nous pouvons jeter un coup d'œil sur les différentes manières de comprendre les processus histologiques de la paralysie générale. Nous nous trouvons en face de trois opinions : la théorie de la sclérose, la théorie vasculaire, la théorie parenchymateuse. Les deux premières se lient par des liens étroits, beaucoup d'auteurs définissant la maladie *une encéphalite interstitielle*, faisant jouer le rôle premier aux lésions vasculaires.

Voilà l'ensemble des faits. Entrons maintenant dans la critique de ces différentes théories.

La théorie de la sclérose ne nous semble pas devoir être admise, et cela d'autant plus que si les vaisseaux ont en réalité le rôle premier dans la maladie, on peut, d'après les coupes histologiques faites dès les premières phases, voir dans leurs lésions une altération d'un autre genre.

Il est un fait certain, c'est que plus on s'éloigne du début de l'affection, plus la sclérose s'accuse et semble prendre part au processus anatomique. Or, pour connaître la nature d'une lésion histologique, aut-il la prendre après une période d'évolution complète? Nous ne le pensons pas. C'est surtout le début d'une lésion qui permet d'en préciser la nature. La sclérose n'est-elle pas un processus commun, un aboutissant d'affections de nature absolument différente ?

Supposons qu'on voulût définir la tuberculose pulmonaire, et pour ce faire qu'on entreprît des autopsies nombreuses, jugeant de la lésion par son degré le plus intense et en quelque sorte par sa terminaison. Dans ces conditions on arriverait sans doute à définir la tuberculose une ulcération ou une gangrène, ou une lésion suppurative, définition convenant bien plus à la phtisie, terme ultime, qu'à la tuberculose elle-même. Prise à son début, la maladie sera appelée au contraire une *inflammation nodulaire spécifique*. Il est inutile d'insister pour montrer les différences qui séparent ces deux manières de comprendre le processus, la dernière lésion n'étant qu'une conséquence et un aboutissant final d'une maladie de nature fort différente et plus commune à un grand nombre d'états différents.

Mais insistons encore : la tuberculose elle-même aboutit presque

1. *Loc. cit.*

toujours à des formations scléreuses, qui quelquefois prennent une telle prédominance, qu'à juger la maladie à cette époque de son évolution, on la définirait volontiers elle aussi une sclérose.

Si l'on rencontre de la sclérose au cours de la paralysie générale, cette lésion nous semble devoir être considérée comme secondaire et comme la terminaison d'un processus morbide tout différent dans ses premières phases.

Rien de plus commun que la sclérose dans des atrophies musculaires débutant par une dégénérescence de l'élément noble, et l'on pourrait ainsi multiplier facilement les exemples; *à tel point même que la sclérose des parenchymes apparaît le plus souvent comme une conséquence d'autres lésions et dépourvue de tout caractère particulier.*

On pourrait encore soutenir la théorie de la sclérose en objectant que la lésion vasculaire reconnue dans le début de la maladie ainsi que la prolifération et multiplication des noyaux observées à la même époque, est en réalité une sclérose, une sclérose jeune, si l'on peut ainsi parler et devant revêtir plus tard des caractères décisifs.

Il s'agirait alors, faisons-le remarquer de suite, d'une *sclérose vasculaire*, en partie du moins, et non d'une *sclérose névroglique.*

On pourrait opiner contre cette manière de voir en rappelant qu'il existe dans la science des observations avec examens histologiques précoces et rapidité d'évolution de la maladie où les éléments nobles étaient déjà lésés, tandis que les vaisseaux étaient normaux. Mais, il faut le reconnaître, ces observations sont encore trop peu nombreuses pour servir de base à une théorie parenchymateuse qu'on puisse affirmer être démontrée pour la majorité des cas.

Pour notre part, dans le très grand nombre d'autopsies que nous avons pratiquées et même au début de la maladie, nous avons toujours rencontré les vaisseaux fortement altérés.

Et, lorsque nous avons tenté de différencier histologiquement la paralysie générale des autres affections qui lui sont cliniquement voisines, certaines démences alcooliques ou autres, certaines pseudo-paralysies générales, nous avons attribué à la lésion des vaisseaux une importance diagnostique considérable[1]. Seulement nous ne pensons pas qu'on puisse invoquer ces lésions vasculaires à l'appui de la doctrine de la sclérose, pas plus que la prolifération des noyaux que nous avons retrouvée à la même période.

Ces faits sont sans doute justiciables d'une autre interprétation.

Au début de la maladie on trouve presque toujours des artérioles corticales, surtout celles d'un certain calibre, présentant des gaines remplies de cellules rondes, quelquefois sous la forme confluente. D'autre part il y a une multiplication des cellules rondes disséminées dans la substance grise et dans les zones sous-jacentes.

1. *Loc. cit.*

La manière dont il convient peut-être d'interpréter ces faits, vraiment indiscutables dans presque tous les cas, est la suivante : La lésion vasculaire est une diapédèse, une inflammation intense, et on ne saurait aller plus loin; nous parlons du début de la maladie. Les cellules rondes que l'on trouve normalement disséminées dans le cerveau, qu'on rencontre tout spécialement au voisinage des cellules nerveuses reconnues telles, doivent être considérées, non comme des cellules conjonctives, mais comme des éléments nobles. Nous les comparons en un mot aux noyaux des muscles qui prolifèrent dans les dégénérescences musculaires et qui aboutissent tantôt à la régénération du tissu, tantôt à la sclérose. Les noyaux de la substance blanche, bien colorables par le picro-carmin, seraient, eux, analogues aux noyaux des tubes nerveux périphériques. Le tissu conjonctif du cerveau, ou névroglie, serait indépendant de ces éléments.

Envisagées ainsi, ces lésions du début de la paralysie générale ne sauraient être considérées comme une prolifération conjonctive.

Nous sommes donc conduits à admettre que généralement les autopsies démontrent dans les premières phases des lésions vasculaires qui pour nous ne peuvent être regardées comme une sclérose et des lésions des éléments nobles (cellules et tubes nerveux). Il nous semble de plus, pour des motifs que nous allons énumérer, que la paralysie générale est primitivement une inflammation parenchymateuse.

A cette manière de voir on a opposé des objections : Mendel a provoqué chez le chien une maladie qu'il considère comme de même nature que la paralysie générale chez l'homme.

La maladie provoquée se développe et aboutit à la démence. A l'autopsie faite au début, on rencontre des altérations vasculaires en l'absence de participation des éléments nobles.

A cela on peut faire remarquer : 1° qu'une lésion expérimentale ne correspond pas à une maladie, 2° qu'on ne peut conclure de l'animal à l'homme, 3° que les éléments nobles ne semblent guère pouvoir échapper aux lésions provoquées en question. Et à ce sujet on remarquera combien difficilement on s'explique un état de démence avec intégrité des éléments qui sont réputés présider aux fonctions de l'encéphale. Du moins leurs troubles fonctionnels doivent nécessairement entrer en ligne de compte et il y a lieu d'admettre des lésions dynamiques comme indispensables. — D'ailleurs, on connaît en pathologie des processus d'hyperémie cérébrale, des maladies de l'encéphale caractérisées essentiellement par des troubles vasculaires. Citons comme exemple les congestions cérébrales miliaires et multiples (état sablé de Cruveilhier); or la symptomatologie peut se rapprocher en pareil cas de celle de la paralysie générale. Mais est-elle identique ? Et en tout cas, l'examen anatomique permet d'éliminer la paralysie générale.

En opposition avec de pareilles observations, nous pouvons citer ce qui a été vu chez l'homme, la lésion des éléments nerveux comme étant

primitive dans des cas récents, — c'est là un argument d'une certaine valeur pour la théorie parenchymateuse de l'affection.

Si l'on admet la destruction matérielle on fonctionnelle des éléments nerveux de l'écorce comme primitive, on sera sans doute porté à considérer les lésions des centres sous-corticaux comme des dégénérescences secondaires. Rien dans l'anatomie pathologique ne contredit à cette façon d'interpréter la dénutrition des tubes nerveux et la prolifération des noyaux qui leur sont voisins, ainsi que la sclérose de ces mêmes régions que l'on voit survenir à une époque plus tardive, sclérose ici bien plus nette que dans la substance grise.

Les dégénérescences diffuses ou celles qu'on voit dans les cordons latéraux de la moelle s'expliqueraient facilement de la même manière.

L'ensemble des lésions vasculaires, celles rencontrées dans la substance grise, dans les méninges, dans la moelle, seraient partout secondaires à la dénutrition des éléments nerveux. On aurait donc un processus analogue à ce qu'on observe dans les lésions dégénératives ascendantes ou descendantes, avec les différences de diffusion, de généralisation et de dissémination qu'on observe dans la paralysie générale.

Tout serait subordonné à l'extension et à l'intensité des déterminations corticales primitives.

Au point de vue histologique, la théorie parenchymateuse a donc pour elle des arguments puissants.

Mais est-elle démontrable par l'histologie seule? Nous ne le pensons pas.

Nous l'avons dit : presque constamment au début de la maladie les vaisseaux sont lésés, et comme leurs altérations sont plus faciles à saisir que celles des éléments nobles, elles se présentent avec des caractères d'autant plus évidents.

Aussi, pour justifier notre manière de voir, devrons-nous nous efforcer de nous appuyer encore sur la pathologie générale et la clinique. L'histologie seule peut aller fort loin dans l'appréciation des lésions; elle peut établir à coup sûr un diagnostic différentiel entre la paralysie générale et certaines démences [1], la démence sénile par exemple; elle peut, malgré les analogies cliniques de certains cas, affirmer nettement qu'on se trouve en présence de deux maladies entièrement différentes; elle peut faire cette distinction dans les cas que nous avons décrits sous le nom de pseudo-paralysie générale arthritique; et ici les symptômes (la maladie frappant des sujets encore relativement jeunes) sont si analogues à ceux de la paralysie générale que le diagnostic clinique est pour ainsi dire impossible. L'histologie montre alors, disons-nous, des différences qui ne permettent pas confusion [2]. Mais avec les

1. Klippel. *Ann. de méd. expérim. et d'anat. path.*, sept. 1891.
2. *Revue de méd.*, tome XII, 1892.

moyens actuels il serait prématuré de demander au microscope seul la solution du problème que nous cherchons.

La pathologie nous montre la paralysie générale comme une maladie impliquant avant tout déchéance et dénutrition cérébrale toujours plus ou moins rapide, comme survenant à longue échéance après la syphilis dont les lésions *non spécifiques* du système nerveux sont *péri-tubulaires* et non *péri-vasculaires*. La clinique nous montre qu'avant l'intervention des processus vasculaires se révélant par du délire, des congestions, des apoplexies, on voit la maladie s'installer sourdement dans l'organisme, se traduisant d'abord et avant tout par des troubles minimes, la perte de la mémoire, le changement du caractère, l'inaptitude au travail. Le début même de la maladie est si insidieux qu'il passe inaperçu. Une fois qu'un malade est reconnu paralytique général, qui pourrait préciser exactement l'époque du début de l'affection? Il semble que cette phase latente soit bien plus en rapport avec une dénutrition des éléments nobles qu'avec un processus vasculaire qui sous le microscope s'accuse comme étant plutôt d'ordre aigu. Une fois que les troubles vasculaires sont en action des symptômes plus bruyants et plus manifestes apparaissent.

A des hyperémies si intenses correspond autre chose que des troubles passant presque inaperçus.

Si l'on admet cette manière de voir, le processus histologique de la maladie serait ainsi constitué :

1° Dénutrition des éléments nerveux;

2° Inflammation consécutive des vaisseaux;

3° Sclérose secondaire.

Or, à chacun de ces stades histologiques peut correspondre une phase clinique.

A la dénutrition nerveuse correspondrait cette période de la maladie qui échappe d'abord pour se révéler ensuite par des troubles diffus et sans caractère précis.

A l'inflammation des vaisseaux correspondraient le mouvement, l'agitation, les actes impulsifs et bizarres, les idées délirantes, des attaques apoplectiques et épileptiques, les paralysies temporaires.

A la sclérose cérébrale ressortirait l'état de démence et de paralysie complètes.

Comme résumé de tout ce qui précède nous croyons pouvoir donner cette conclusion :

Le problème que nous nous sommes posé ne peut être résolu par l'histologie seule; mais un ensemble de faits *histologiques*, *cliniques* et *pathologiques* plaident en faveur de la lésion primitive des éléments nerveux proprement dits.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

De l'action de la protovératrine, par **Th. W. Eden.** (*Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharm.*, XIX. 5 u. 6, S. 440.)

L'auteur a étudié expérimentalement, sur divers animaux, l'action d'un alcaloïde, $C^{32}H^{51}NO^{11}$, extrait par Salzberger du Veratrum album sous forme cristalline et appelé par lui *Protovératrine*. La protovératrine est plus toxique que la vératrine, a une action semblable à celle de cette dernière, mais ne produit pas sur la contraction musculaire le ralentissement caractéristique.

De Buck (Gand).

De la production d'acide lactique et de glucose dans l'organisme en cas de manque d'oxygène (3e communication), par **E Araki.** (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, XVI, 6, S. 453.)

Aux communications faites antérieurement, Araki en ajoute une troisième, où il démontre l'influence sur la production de glucose et d'acide lactique du refroidissement artificiel et de la vératrine. Les recherches continuent dans la même voie.

De Buck (Gand).

Manière de se comporter du lait et de ses principaux produits lors de la putréfaction, par **H. Winternitz.** (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, XVI, 6, p. 460.)

Voici les importantes conclusions de ce travail, telles que l'auteur les formule :

1° Le lait exerce une action d'arrêt sur la putréfaction de l'albumine et retarde notamment la production des premiers et des derniers produits de décomposition de l'albumine. Cette influence repose sur la présence de la lactose et s'exerce indépendamment de celle de l'acide, produit par la fermentation de cette dernière.

2° Le lait influence dans le même sens, et avec la même portée, la putréfaction intestinale et produit d'un côté une notable diminution des sulfates éthérés dans l'urine, d'autre part l'absence ou du moins la

diminution dans les fèces des derniers produits de décomposition de l'albumine; de cette façon le lait diminue la déchéance des substances albumineuses en produits au moins inutiles, sinon nuisibles à l'organisme.

3° Le soi-disant corps bromé [1] se démontre dans l'intestin à partir de l'ouverture du canal pancréatique. Il se produit dans le segment supérieur de l'intestin grêle, par l'influence fermentitielle du suc pancréatique, dans le segment inférieur probablement aussi par la putréfaction. — On ne le trouve pas dans le segment inférieur du gros intestin et dans les fèces. Il se résorbe complètement au niveau de l'intestin grêle et se comporte ainsi d'une manière analogue à la leucine et à la tyrosine, avec lesquelles il se produit simultanément.

De Buck (Gand).

De l'intoxication chronique par l'ozone, par **H. Schulz**. (*Arch. f. exp. Path. u Pharm.*, XXIX, 5 u. 6, S. 364.)

Des lapins, des chats et des chiens séjournaient journellement pendant une à trois heures sous une cloche, par où l'on aspirait de l'air ozonisé. Pendant le séjour sous la cloche se présentaient habituellement les symptômes suivants : somnolence, frissonnement, tremblement. Il fallait mettre la mort, qui arriva du sixième au vingt-septième jour, sur le compte d'une altération pulmonaire. Le larynx et la trachée gardaient leurs caractères normaux. Ce qui fait admettre à l'auteur que l'altération pulmonaire n'est pas due à une action caustique directe de l'ozone sur les tissus pulmonaires.

De Buck (Gand).

Picrotoxine et Coriamyrtine comme moyens de conjurer le collapsus, par **M. Koppen**. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XXXI, 5 u. 6, S. 327.)

Le collapsus repose, comme on le sait, principalement sur des troubles de l'activité cardiaque et de la respiration, dus pour la grande part à des lésions des centres respiratoires et des centres vaso-moteurs. L'auteur produit des états analogues par des médicaments hypnotiques et essaie ensuite l'action de la picrotoxine et de la coriamyrtine. Des grenouilles et des lapins sont plongés dans le sommeil avec paralysie

1. Tryptophane de Neumeister, protémochromogène de Stinadelmann, produit naissant dans l'intestin sous l'influence de la trypsine pancréatique, naissant également à la suite de la putréfaction.

au moyen du chloral, de l'uréthane, de la paraldéhyde, de l'hydrate d'amylène. En injectant à de pareils animaux de la picrotoxine par voie sous-cutanée, l'auteur n'obtint aucun effet marqué sur le sommeil ni sur la paralysie. La diminution de tension artérielle produite par l'injection intra-veineuse de chloral fut très souvent et pendant longtemps amendée par l'injection intra-veineuse de picrotoxine; la fréquence respiratoire s'élèva en même temps.

La tension vasculaire, abaissée par des inhalations de chloroforme, s'éleva également sous l'influence de la picrotoxine. Ce dernier agent développa un effet identique dans la narcose par l'uréthane, la paral déhyde, l'hydrate d'amylène; mais cet effet fut moins marqué, parce qu'ici l'abaissement de tension vasculaire est moindre. La picrotoxine se montra incapable de relever la tension abaissée par les inhalations du CO^2.

La diminution d'activité des centres respiratoires et vasculaires peut donc être combattue par la picrotoxine et ce moyen semble se montrer capable de conjurer le collapsus.

La coriamyrtine se montra encore plus active que la picrotoxine : à très petites doses, elle accélère la circulation et relève la tension vasculaire au-delà de son taux moyen, chez des animaux chloralisés. C'est donc la coriamyrtine qui s'indique spécialement comme agent thérapeutique dans les collapsus, caractérisés par une grande détresse respiratoire et circulatoire.

De Buck (Gand).

Sur les particularités des processus d'oxydation dans les tissus. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, par **A. Jacquet**, XXIX, 5 u. 6, S. 386.)

Complétant les expériences de Schmiedeberg, l'auteur prouve d'abord que l'alcool benzylique, mêlé à du sang frais ou décomposé, comme aussi à une solution de carbonate sodique, se transforme difficilement en acide benzoïque et en aldéhyde salicylique, par suite de son contact avec l'oxygène du sang; qu'on ne voit presque jamais se produire de l'acide salicylique; mais que les mêmes substances au contraire s'oxydent facilement, quand elles circulent à travers des organes survivants, comme des poumons.

L'auteur prouve en outre que l'alcool benzylique mélangé à une solution de NaCl, libre de tout sang, et porté dans les vaisseaux pulmonaires, s'oxyde encore en acide benzoïque par l'action de l'oxygène des alvéoles. De plus, cette oxydation ne se fait pas seulement pendant la durée de vie des poumons, mais aussi après leur mort; c'est ce que Jacquet prouva en montrant qu'il se produit encore de l'acide benzoïque

et de l'acide salicylique dans des poumons par lesquels on a fait passer, pendant des heures, des solutions de quinine et d'acide phénique, ou qu'on a fait congeler pendant quarante-huit heures, ou qu'enfin on a fait durcir durant quatorze jours dans de l'alcool à 75 p. 100. Des reins fixés dans l'alcool donnèrent le même résultat. Des tissus morts sont donc encore en état de servir d'intermédiaire à des oxydations.

Des reins de chevaux hachés, triturés, durcis dans l'alcool et puis séchés, font changer encore l'aldéhyde salicylique en acide salicylique.

Au moyen de la solution physiologique de NaCl, Jacquet a fait un extrait des reins de chevaux frais ou durcis dans l'alcool. Les deux extraits, filtrés ou centrifugés, oxydent l'alcool benzylique et l'aldéhyde salicylique. Ce sont donc des substances déterminées qui provoquent cette oxydation; elles perdent complètement ce pouvoir quand elles, ou les tissus qui les renferment, sont soumis à la température de l'ébullition.

L'auteur conclut que l'oxydation dans les tissus animaux est produite sous l'influence d'un ferment ou d'une enzyme.

De Buck (Gand).

Vacuolisation artificielle des cellules hépatiques chez le chien. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, par **J. Raum**, XXIX. 5 u. 6, S. 353.)

Raum injecta à des chiens dans la veine jugulaire, après soustraction d'une certaine quantité de sang, 300 p. 100 de cette dernière d'une solution de NaCl à 0,6 p. 100, élevée à la température du corps. Il soumit le parenchyme hépatique à divers intervalles à l'examen microscopique et put constater dans le corps cellulaire des cellules hépatiques l'existence passagère de vacuoles formées en majeure partie d'eau.

De Buck (Gand).

Contribution à l'étude des pulsations cérébrales, par **N. Tietze.** (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, XIXX, 5 u. 6, S. 320.)

Tietze observa chez un garçon de 7 ans un cas de défectuosité du crâne à la hauteur de la tubérosité frontale gauche. Il en profita pour inscrire en même temps, par communication des pulsations à l'eau, le pouls carotidien et le pouls cérébral. Le pouls cérébral se produisit 2/100 de seconde plus tard que le pouls carotidien ; il est donc d'origine artérielle.

De Buck (Gand).

De la diurèse et de l'influence exercée sur elle par les remèdes pharmacologiques, par **H. Dreser**, (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* XXIX, 5 u. 6, p. 303.)

Se basant sur la théorie des solutions de Van T. Hoff, l'auteur, utilise la détermination du point de congélation du sang et de l'urine, au moyen de l'appareil de Beckmann, pour évaluer l'activité sécrétoire des cellules rénales. Au moyen de l'exemple donné par la solution de sucre de canne, il détermine comment les divers abaissements du point de congélation (Δ) peuvent servir de mesure à la pression osmotique. En effet si Δ = — 1° c, la pression osmotique = 122,7 mètres d'eau.

Le sang humain défibriné ou le sérum sanguin se congèlent à — 0,56° c.; 200 cc. d'urine du matin se congèlent à — 2,3° c.; pour produire le dernier fluide, osmotiquement concentré, les cellules doivent, comme l'auteur le démontre à l'aide de la solution de NaCl, produire un travail de 37,037 kgrmtr, par leur activité de résorption (dans les anses de Henle).

Les reins possèdent aussi une activité sécrétoire; c'est ainsi qu'on observe, après des libations copieuses ou dans le diabète insipide, que le point de congélation de l'urine n'est pas si bas même que celui du sang (Δ *bis* = — 0,16°).

Un chat nourri exclusivement de viande, avec abstinence d'eau, donna une urine dont Δ *bis* = — 472°, tandis que le sang avait Δ = — 0,66°. La différence du point de congélation correspond à une pression osmotique de 498 mètres d'eau et est plus grande que la force absolue d'un muscle. De cette expérience, Dreser conclut que les cellules rénales elles-mêmes possèdent une activité sécrétoire et résorbante.

Les lapins chloralisés, après injection de caféine, sécrétèrent une urine à tension moindre que celle du sang, ce qui également plaide en faveur d'un effet direct sur l'organe sécréteur de l'eau. Si chez des lapins on injecte dans la veine 10 cc. d'une solution 10 p. 100 de NaCl et qu'on leur donne de l'eau de boisson à volonté, alors aussi l'eau est sécrétée avec une moindre tension osmotique.

De Buck (Gand).

Explication chimique de l'action physiologique de la spermine, par **Al. Pœhl**. (*Bull. de l'Acad. imp. des sciences de Saint-Pétersbourg*. Tome XIII.)

Partant d'une réaction spéciale pour caractériser la présence de la spermine, notamment le développement de l'odeur caractéristique de sperme en présence du chlorure d'or et du magnésium métallique en

poudre et de la formation, lors de ce mélange, de l'hydroxyde de magnésium, l'auteur démontra que cette même réaction se fait à la faveur de plusieurs autres chlorures, mais seulement d'une manière positive en présence de la spermine. Il en conçut l'idée que la spermine possède un pouvoir oxydant et que son usage serait donc favorable dans tous les cas où les processus d'oxydation organique sont en souffrance. Les événements confirmèrent pleinement son idée. Le sang empoisonné par divers agents réducteurs et ayant perdu son pouvoir oxydant récupère aussitôt celui-ci en présence de la spermine, et, ce qui même est plus étonnant, la spermine ne développe qu'une action catalytique, c'est-à-dire qu'elle ne s'épuise pas, ne participe pas à la réaction, mais ne fait que la favoriser par sa présence.

De là l'action favorable de la spermine dans diverses intoxications et maladies, caractérisées par une diminution des oxydations organiques, comme entre autres dans le diabète, qui, selon Pœhl, serait dû à une diminution de la spermine du pancréas. De là l'action tonique et nevrosthénique de la spermine.

De Buck (Gand).

Contribution à l'étude de la cystine et de la cystéine,
(*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, XVI, par **K. Brenzinger.** 6. p. 552.)

Après avoir cité les travaux des divers auteurs, qui ont élucidé la formule de la cystine et de la cystéine par voie analytique et d'après lesquels ces deux corps auraient les formules rationnelles suivantes :

$$\begin{matrix} CH_3 \\ NH_2 \end{matrix} > C < \begin{matrix} COOH \\ S \end{matrix} \Big\} \quad \begin{matrix} NH_2 \\ CH_3 \end{matrix} > C < \begin{matrix} S \\ COOH \end{matrix}$$

Cystine.

$$\begin{matrix} CH_3 \\ NH_2 \end{matrix} > C < \begin{matrix} COOH \\ SH \end{matrix}$$

Cystéine.

C'est-à-dire que la cystine serait la disulfide de l'acide α amidothiolactique. B. se proposa de mieux étudier que ses prédécesseurs les rapports qui existent entre la cystine et les acides mercapturiques; ensuite et surtout de réaliser la cystine par voie synthétique.

Dans le premier but l'auteur étudia :

1° La mercaptide mercurique de la cystéine;

2° La mercaptide éthylique de la cystéine;

3° La benzoylcystine;

4° L'uréide cystinique.

Voici les résultats auxquels il aboutit :

1° La cystéine réagit avec le chlorure mercurique et forme le complexus atomique SHgCl;

2° Le sel de mercure donne avec l'iodure d'éthyle l'éthylcystéine;

3° L'éthylcystéine abandonne, comme la phénylcystéine, sous l'influence de la lessive de soude et de la solution de Fehling, du mercaptan et de l'ammoniaque, mais se décompose plus lentement que la phénylcystéine;

4° Quand on décompose l'éthylcystéine par les alcalins ou l'acide nitreux, on ne peut démontrer dans le résidu la présence de l'acide pyruvique, parce qu'il se scinde trop aisément;

5° La cystine forme un dérivé benzoylique, qui par l'acide chlorhydrique se transforme en acide benzoïque et cystine;

6° La cystine forme avec l'acide isocyanique une uréide, qui, en cédant de l'eau, se transforme facilement en hydantoïne.

Quant aux essais de synthèse, ils n'aboutirent pas à un résultat définitif. Dans ces essais B. partit de l'alanine, de la benzoylalanine, de l'acide pyruuique et enfin de la thioacétamide.

« Nos essais montrent, dit l'auteur, qu'il existe une difficulté toute spéciale pour parvenir à enchaîner à un seul et même atome de carbone à la fois les groupements SH et NH^2; et c'est bien pour ce motif que la tentative de synthétiser la cystine est restée infructueuse, malgré la composition relativement simple de cette dernière. »

De Buck (Gand).

Les produits d'oxydation des acides mercapturiques,
par G. Koning. (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, XVI, 6, S. 525.)

Cet article se prête peu à une courte analyse, à cause des nombreux matériaux techniques qu'il renferme. L'auteur y décrit le mode de formation, la nature chimique contrôlée par voie d'analyse élémentaire, les caractères physiques et chimiques des produits d'oxydation ou sulfones des divers acides mercapturiques, rencontrés dans l'urine des chiens auxquels on a administré le benzol chloré, bromé et iodé. Il décrit également plusieurs sels et certains éthers de ces acides oxymercapturiques. On sait que les acides mercapturiques sont des produits de substitution de la cystéine.

$$CH_3-C<\frac{SH}{NH_2}COOH$$

Cystéine = acide αα — amidothio-propionique.

$$CH_3-C<\frac{S(C_6H_5)}{NH(COCH_3)}COOH,$$

Acide phénylmercapturique ou acide αα — acétamido-thiophénylpropionique

$$CH_3-C<\frac{SC_2(O_6H_5)}{NH(CoCH_3)}COOH.$$

Sulfone de l'acide phénylmercapturique.

L'auteur décrit successivement :

1° Les acides αα-acétamido-p-chlorophénylsulfonpropionique.....

bromophényl....., iodophényl....., leurs sels alcalino-terreux et lourds et leurs éthers éthyliques;

2° L'acide αα-acétamidophénylsulfonpropionique;

3° Les acides αα-amido-p-chlorophénylsulfonpropionique et αα-amido p-bromophénylsulfonpropionique;

4° L'acide uramido-p-chlorophénylsulfonpropionique;

5° Les produits de dédoublement des acides du O), sous l'influence des alcalis. Ces produits sont l'ammoniaque (démonstration de sa présence), l'acide p-chlorobenzolsulfinique (bromo-iodo), l'acide pyruvique.

6° Enfin l'acide p-chlorophénylsulfonoxypropionique, qui par les alcalis ne donne plus d'acide sulfinique, mais un anhydride au dépens de deux molécules, comme le fait l'acide thiophényloxypropionique (Baumann).

De Buck (Gand).

Changements anatomiques opérés par l'action éloignée du chloroforme chez l'homme, par **Eug. Fraenkel.** (*Virchow's Archiv.* 127, 3, S. p. 381.)

Fr. décrit au long les détails nosologiques et nécropsiques d'un cas de mort par le chloroforme. Il s'agit d'une femme parfaitement saine avant son accouchement primipare, qui pendant le travail avait été soumise à l'action du chloroforme durant environ deux heures. La femme eut les symptômes de thromboses multiples, retrouvées à l'autopsie, et mourut subitement d'embolie de l'artère pulmonaire. Les autres caractères nécropsiques principaux furent de la dégénérescence graisseuse caractéristique du cœur avec dilatation de ses cavités ventriculaires, la dégénérescence graisseuse du foie, des reins, des muscles, notamment des muscles droits de l'abdomen, de l'estomac et de l'intima de la crosse aortique, caractères retrouvés la plupart par Unger, Strassmann et Ostertag sur des animaux soumis pendant longtemps à des inhalations de chloroforme.

Le cas clinique en question a de l'intérêt, parce qu'on peut ici exclure l'intervention de toutes autres influences nocives que celles du chloroforme.

De Buck (Gand).

De la stérilisation par voie froide, par **M. Wollny.** (*Centralb. f. Bakteriol*, juin 1892.)

W. applique à la technique bactériologique, pour produire ce qu'il appelle la stérilisation par voie froide au moyen d'agents chimiques, en

opposition avec la stérilisation par la chaleur, employée exclusivement jusqu'ici, les deux principes suivants :

1° Stérilisation primitive par un produit chimique à propriétés fortement antiseptiques et neutralisation consécutive de ce dernier par d'autres agents chimiques, de manière à produire un liquide aseptique neutre, sans caractères nocifs.

2° Les vertus antiseptiques de l'éther et son innocuité vis-à-vis de l'albumine et des matières extractives des cultures, enfin son éloignement facile.

Le premier principe avait été formulé et mis à contribution, il y a plusieurs mois déjà, dans le laboratoire de thérapeutique de Gand, par le professeur Heymans, dans la production d'un liquide chirurgical aseptique[1].

Le second principe, connu depuis longtemps, avait également été mis à contribution pour le traitement des inflammations et infections ocales. C'est à ce propos qu'a été reconnue la parfaite innocuité de l'éther vis-à-vis de l'organisme animal, là où le chloroforme s'était montré très toxique[2].

De l'élimination d'azote dans les maladies du rein chez l'homme en rapport avec l'azote ingéré, par **H. Kornblum**. (*Virchow's Archiv*, 127, 3. 5409.)

K. a fait des recherches quantitatives en divisant les vingt-quatre heures en quatre périodes et en notant exactement par l'analyse, d'une part, l'azote alimentaire avec les autres aliments calorigènes; d'autre part, l'azote et le phosphore urinaires, avec la teneur de l'urine en albumine.

De ses expériences, au nombre de quatre, sur différentes formes de mal de Bright, se dégagent, à côté de quelques faits de moindre importance et se rapportant souvent à des variations diurnes et nocturnes de la quantité d'urine, de son poids spécifique, de sa teneur en azote, phosphates et albumine, les deux grandes conclusions suivantes :

1° Il n'existe pas dans la néphrite de diminution d'élimination d'azote;

2° Les échanges azotés sont très ralentis dans la néphrite.

Signalons encore que l'auteur, à la suite de ses expériences, croit devoir se rallier à l'avis de Senator, qui admet l'avantage, pour les brightiques, du régime pauvre en albumine.

De Buck (Gand).

1. *Méthodes pour préparer de l'eau aseptique*, par J.-J. Heymans. *Ann. soc. méd. de Gand*, décembre 1891.

2. *Action toxique et antiseptique du chloroforme et de l'éther*, par J.-J. Heymans. *Ann. de soc. méd. de Gand*, mars 1892.

De l'antiphlogose par **S. Samuel** (*Virchow's Archiv.*, 127, 457).

S. signale le fait remarquable observé par lui que l'inflammation de l'oreille du lapin crotonisé est arrêtée par le refroidissement de la partie symétrique ou même d'autres parties asymétriques du corps. Il tâche d'en élucider la cause et croit la trouver dans la diminution par le refroidissement de l'irritabilité tactile, de la mobilité des leucocytes.

De Buck (Gand).

Anatomie et physiologie comparées de la pholade dactyle, par R. Dubois, professeur de physiologie générale à la Faculté des sciences de Lyon, avec 68 fig. et 15 planches. Paris, Masson, 1892 (1).

La pholade dactyle est, comme on sait, un mollusque habitant les côtes de la Manche, de l'Océan et de la Méditerranée. Elle a une vague ressemblance avec un doigt humain, d'où le nom de dactyle. Son corps est protégé par deux valves qui, s'écartant par le haut, donnent passage au siphon, organe rétractile creusé à l'intérieur de deux canaux parallèles. Ce siphon, en état de flaccidité, peut s'allonger de façon à acquérir trois ou quatre fois la longueur des valves principales, — ou bien il peut s'allonger par un processus actif, comme le mamelon chez la femme. Dans ce cas l'allongement est moindre. Quant à sa rétraction, elle se fait lentement ou brusquement, soit sous l'influence de la volonté, soit consécutivement à une excitation périphérique. L'excitation détermine d'abord une rétraction lente s'irradiant autour du point touché, puis un raccourcissement brusque, de nature reflexe, attendu que si le siphon est séparé du ganglion viscéral par une section passant par sa base on ne voit plus se produire que la contraction primaire.

La contraction du siphon est assez puissante pour soulever des poids, même pour triompher de la résistance de son propre tissu. C'est grâce à elle que la pholade prend un point d'appui qui lui permet de tourner sur elle-même et de s'enfoncer dans l'argile. Le siphon est donc un organe de travail, et cependant sa sensibilité tactile est excessivement développée ; il possède aussi la plupart des sensibilités spéciales, et particulièrement la sensibilité à la lumière : vient-on à modifier subitement l'éclairage, même d'une manière très faible, on observe la contraction du siphon. Si on rapproche brusquement le foyer lumineux, aussitôt le siphon se redressera tout entier en se raccourcissant par une brusque contraction totale. D'après M. Dubois, voici comment on doit comprendre ce phénomène : « Lorsque la lu-

(1) Ce volume fait partie de la collection publiée sous le titre d'*Annales de l'Université de Lyon.*

mière exerce son action sur les éléments épithéliaux pigmentés (1), elle y détermine des modifications qui ont pour effet de provoquer la contraction des fibres contractiles avec lesquels ils se continuent. Les éléments nerveux de la couche neuro-conjonctive sont ébranlés, et cet ébranlement est communiqué aux ganglions situés à la base du siphon ; de ceux-ci part l'excitation réflexe qui met en mouvement les grands muscles longitudinaux. En somme, les choses se passent comme si on excitait mécaniquement l'épiderme ; le système nerveux n'est influencé que secondairement. En d'autres termes, c'est l'irritabilité de la fibre contractile qui est mise en jeu avant la neurilité de la terminaison nerveuse périphérique. La vision dermatoptique se produit par un véritable phénomène tactile se passant dans l'intérieur du tégument. La sensation d'intensité dépend de l'amplitude des contractions du segment moyen (contractile) et les sensations chromatiques de leur rapidité. Il se passe donc dans la profondeur de la peau de la pholade un phénomène tactile d'une nature particulière qui provoque des réactions analogues à celles auxquelles on a donné le nom de phosphènes.

M. Dubois pense qu'on peut appliquer sa théorie à toutes les sensibilités spéciales. Si l'on considère, dit-il, dans la série animale, ce qu'on nomme une fibre olfactive, gustative ou auditive, on y pourra reconnaître toujours trois parties distinctes, quoique continues : Le segment externe affecte le plus souvent la forme d'une cellule épithéliale pigmentaire ou non pigmentaire, plus ou moins allongée, celle d'un bâtonnet cylindrique, parfois même d'un simple poil. A ce segment externe succède, de dehors en dedans, une partie ordinairement renflée vers son milieu, présentant parfois des stries transversales analogues à celles des muscles volontaires. Le fuseau, plus ou moins étiré, qui est l'analogue des cônes et des bâtonnets contractiles de la rétine, se continue plus ou moins profondément par une fibre nerveuse présentant souvent des renflements en chapelet, ou par une cellule nerveuse bien caractérisée. Sous l'influence des modifications de nature physique, chimique ou mécanique, l'irritabilité du segment moyen est mise en jeu ; il se contracte et actionne mécaniquement la terminaison nerveuse. Il en résulte une *impression-sensation*.

L'impression reste localisée dans les segments externe et moyen ; la sensation se compose exclusivement de l'ébranlement de la terminaison nerveuse provoquée par l'impression ; elle est *latente* ou *perçue*. Dans ce dernier cas, l'ébranlement nerveux périphérique se transmet de proche en proche le long des nerfs qui se rendent aux centres percepteurs et y éveille la perception. Celle-ci peut être inconsciente. Son existence ne nous est alors révélée que par une de ces manifestations automatiques ou involontaires, que l'on désigne sous le nom d'actions

1 On sait depuis les travaux de M. Brown Séquard que l'iris est directement excitable par la lumière.

reflexe, ou bien elle est consciente et se traduit par un acte volontaire ou par une pensée résultant de la répercussion d'une perception primitivement inconsciente sur les centres nerveux supérieurs.

Ainsi, dans la théorie de M. le professeur Dubois, *tous les phénomènes sensoriels* se trouvent réduits à des phénomènes tactiles.

Dans la dernière partie de sa monographie, l'auteur s'occupe de la production de la lumière dans le siphon de la pholade et il montre que cette lumière est produite exclusivement par le mucus sécrété par la face interne du siphon. Comme l'ensemencement de ce mucus dans des tubes de gélatine peptone donne naissance à des colonnes de bactéries lumineuses, M. Dubois avait d'abord admis que la lumière était due à l'existence d'une bactérie lumineuse, mais un examen plus approfondi lui a montré qu'indépendamment des bactéries la lumière est produite par des granulations siégeant dans des cellules glandulaires caliciformes se continuant avec des segments contractiles. Lorsque ces segments entrent en contraction les cellules sont comprimées et laissent échapper leur contenu dans l'intérieur du siphon.

J'ai dit plus haut que le mucus provient de l'intérieur du siphon et non de la face externe; or, l'histologie nous montre que la structure de la face interne présente une grande analogie avec celle de la paroi externe. Il suffit donc d'une très légère modification pour que l'une des faces du siphon absorbe les radiations lumineuses et réagisse sur leur influence, en produisant une excitation mécanique, tandis que l'autre, dès qu'on l'excite mécaniquement, déverse dans le milieu ambiant, sous forme de lumière, une partie de l'énergie de la substance vivante. Ce fait, d'ailleurs, n'est pas isolé : chez certains crustacés lumineux la structure des organes photogènes offre une grande analogie avec celle des yeux des animaux vertébrés.

La fonction photogénique est indépendante de la vie des cellules. Si on dessèche le siphon, qu'on le brise au mortier, qu'on épuise la substance par l'alcool absolu, par l'éther, et qu'après évaporation de ces liquides on la traite par l'eau, elle donne encore de la lumière. Ainsi, l'alcool absolu suspend la luminosité, mais ne détruit pas le pouvoir photogène; pour que celui-ci s'exerce il faut trois conditions : de l'eau, de l'oxygène et une réaction légèrement alcaline du milieu.

R. Lépine.

Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies, professées à la Faculté de médecine de Lyon, par **S. Arloing**, recueillies par M. Courmont. Paris, in-8, de 512 p. Asselin et Houzeau.

Ces leçons sont principalement consacrées à l'étude de la tuberculose expérimentale, sujet sans cesse à l'ordre du jour et qui semble

inépuisable. Les premières leçons donnent un exposé complet de la grande découverte de Villemin, ainsi que des controverses si vives et des discussions académiques qu'elle provoqua. Ces pages d'histoire rétrospective sont pleines de saveur et d'intérêt, et montrent combien la médecine traditionnelle a mis de peine et de révolte à se plier aux enseignements de l'expérimentation et à accepter la tuberculose comme une maladie spécifique, virulente et inoculable. « Il fallut, dit M. Arloing, huit ans de lutte constante pour introduire dans la science une vérité que l'expérimentation avait démontrée incontestable dès le premier jour. »

Dans les leçons suivantes, l'auteur expose la découverte mémorable de Koch, et étudie avec soin la morphologie et la biologie du bacille de la tuberculose, les caractères des bacilles, les procédés de coloration, la résistance du microbe aux divers agents, froid, chaleur, putréfaction, antiseptiques. Un chapitre est consacré à l'histogénèse du tubercule, où l'auteur, d'une façon trop absolue selon nous, considère le tubercule comme dérivant presque exclusivement des éléments migratiles du sang, des leucocytes amassés autour du bacille, sans faire la part suffisante à la prolifération des cellules fixes du tissu envahi. Vient ensuite une étude soigneuse du mode d'évolution et de généralisation des lésions dans la tuberculose expérimentale, mode variable selon le lieu d'introduction (chambre antérieure de l'œil, tissu sous-cutané, muqueuse intestinale), et selon les espèces animales. La question si controversée de l'hérédité de la tuberculose est résolue par M. Arloing plutôt en faveur de l'hérédité de la prédisposition que par l'hypothèse de l'hérédité du germe transmis de la mère ou du père au fœtus, germe pouvant demeurer latent pendant de longues années après la naissance.

On connaît les recherches poursuivies par M. Arloing sur l'étude comparative des lésions scrofuleuses et tuberculeuses. L'habile expérimentateur lyonnais rappelle d'abord que « le lapin, loin de devenir tuberculeux à propos de tout, comme on l'a dit quelquefois, oppose au contraire une résistance assez grande au virus de la tuberculose humaine ». L'observation est parfaitement juste, et j'ai pu m'assurer, de mon côté, comme l'avait fait M. Arloing, que le lapin peut supporter, sans aucun effet appréciable, l'inoculation (surtout l'inoculation intra-veineuse) de doses de culture tuberculeuse qui, injectées sous la peau à des cobayes, les font régulièrement succomber à la tuberculose expérimentale classique.

En inoculant des produits tuberculeux d'une part, des produits scrofuleux de l'autre, simultanément à des cobayes et à des lapins, M. Arloing a vu, dans la plupart des cas, les premiers succomber à la tuberculose, tandis que les lapins résistaient. Il en conclut que « la scrofule est une tuberculose atténuée qui ne peut forcer la résistance du lapin ». Les faits signalés par M. Arloing sont indiscutables et inté-

ressants au point de vue de la diagnose, mais l'interprétation qu'il propose soulève des objections. M. Nocard estime que la différence des effets de l'inoculation tient non pas à la *qualité* des bacilles scrofuleux, qui seraient moins virulents que les bacilles des lésions proprement tuberculeuses, mais simplement à leur *quantité*, trop faible pour infecter le lapin. Je partage, à cet égard, la manière de voir de M. Nocard. Si les bacilles provenant de lésions scrofuleuses (tumeurs blanches, lupus, tuberculoses locales) étaient réellement atténués, les cultures qui en procèdent devraient participer de cette atténuation. Or, il n'en est rien. Koch a pratiqué des cultures *directes* avec diverses tuberculoses locales (notamment avec le lupus) et a constaté que l'inoculation de ces cultures produisait des effets identiques à celle des cultures tuberculeuses d'autre origine. L'une des cultures de tuberculose humaine que j'ai obtenue et étudiée provenait d'un cobaye inoculé sous la peau avec des grains riziformes du poignet enlevés par M. Terrillon. La malade, opérée il y a quatre ans, est encore actuellement très bien portante; il s'agissait donc là d'une tuberculose locale et bénigne au premier chef; et cependant la culture ainsi obtenue ne différait en rien, ni pour la virulence, ni pour les autres caractères, des cultures humaines d'autre origine.

M. Arloing consacre plusieurs leçons très nourries à l'étude comparative de la tuberculose humaine et de la tuberculose aviaire. Il rappelle que ce fut surtout à la suite de la communication faite en 1888, au Congrès de la tuberculose, par M. Wurtz et moi, que l'attention commença à être dirigée sur ce point; les recherches de Rivolta, de Maffucci, de Koch et le mémoire que j'ai publié avec M. Gamaleïa, montrèrent les différences profondes qui, tant au point de vue bactériologique qu'expérimental, distinguent le bacille de la tuberculose humaine du bacille de la tuberculose aviaire. M. Arloing pense que cette distinction a été beaucoup trop accentuée, surtout par M. Gamaleïa et moi et que nous avons « exagéré et schématisé les différences ». Nous avons montré les différences d'aspect que présentent les cultures des deux bacilles et qui permettent déjà de les distinguer macroscopiquement; après Maffucci, nous avons montré que le bacille aviaire se développe encore abondamment à 43° et même à 45°, tandis que le bacille humain est incapable de se développer au-dessus de 41°. M. Arloing n'y contredit pas, mais ce sont là pour lui des différences négligeables. Nous avons montré que le chien est réfractaire à l'inoculation intraveineuse de quantités même très considérables de culture aviaire, tandis que l'inoculation intra-vasculaire de doses modérées de culture du bacille humain lui donne une tuberculose généralisée mortelle. M. Arloing ne fait aucune allusion à cette différence, si saisissante cependant, dans les effets pathogènes des deux microbes. Nous avons montré, M. Gamaleïa et moi, que l'inoculation sous-cutanée de la tuberculose humaine, chez le lapin et le cobaye, produit régulièrement les

lésions tuberculeuses progressives et généralisées, telles qu'on les connaît depuis Villemin ; au contraire l'inoculation sous-cutanée de la tuberculose aviaire tue presque toujours ces animaux en ne provoquant qu'un abcès caséeux au point d'inoculation, avec engorgement des ganglions correspondants, mais sans lésions tuberculeuses macroscopiquement visibles dans les organes internes. M. Arloing, en se basant surtout sur les recherches de ses élèves MM. Courmont et Dor, cite des expériences dans lesquelles ces auteurs obtinrent avec la tuberculose aviaire des tumeurs blanches ou des lésions tuberculeuses viscérales chez le cobaye et le lapin. Mais ces résultats n'étaient obtenus qu'exceptionnellement et le plus souvent avec l'emploi de cultures *atténuées*, (Courmont et Dor) ou de cultures virulentes inoculées en très faible quantité (Grancher et Ledoux-Lebard) et provoquant une tuberculose à marche très lente. H. Martin, Maffucci et nous-même avons montré que les poules sont presque totalement réfractaires à l'inoculation de la tuberculose humaine. M. Arloing cite quelques expériences où des tubercules plus ou moins discrets ont pu être ainsi provoqués; ces exceptions n'enlèvent rien à la généralité de la règle que nous avons énoncée.

Si la tuberculose aviaire n'était autre chose que la tuberculose des mammifères, modifiée d'une manière superficielle par son passage dans le corps des oiseaux, elle devrait reprendre son caractère primitif en faisant retour aux mammifères. C'est le contraire qui s'observe. Si l'on essaye la transmission de la tuberculose aviaire de cobaye à cobaye, les résultats deviennent presque toujours négatifs dès le troisième passage (Straus et Gamaleïa, Maffucci). Loin de gagner en virulence, il suffit de quelques passages chez le cobaye pour détruire le virus aviaire.

Ce n'est pas ici le lieu de nous appesantir sur cette discussion. M. Arloing, du reste, est loin de nier les différences, si frappantes, qui séparent la tuberculose humaine de l'aviaire; seulement il nous reproche d'en avoir fait « deux espèces distinctes », tandis qu'il n'y veut voir que « deux variétés ou deux races ». Réduit à cette formule, le débat est bien près de n'être plus qu'une sorte de querelle scolastique. Mais si M. Arloing entend par là qu'il s'agit de deux simples variétés que l'on peut obtenir à volonté et transformer l'une dans l'autre, il émet une assertion absolument aventurée et dont il nous doit encore la preuve. Cette preuve ne sera faite que quand il nous aura indiqué un procédé expérimental ou bactériologique quelconque à l'aide duquel on transformera le bacille aviaire, par exemple, qui se cultive à 45°, qui est inoffensif pour le chien, etc., en un bacille offrant, dans les cultures, l'aspect et les particularités du bacille humain, ne se développant plus au-dessus de 41°, pathogène pour le chien et provoquant chez le cobaye et le lapin le type classique de la tuberculose expérimentale de Villemin et de Koch.

Il nous resterait encore beaucoup à mettre en évidence et à louer dans la suite de ces leçons; signalons seulement, à propos des essais

d'immunisation contre la tuberculose, un aperçu général sommaire, mais lucide, sur les produits solubles secrétés par les microbes; une étude très intéressante et originale sur les effets de la tuberculine de Koch, d'après des recherches faites, en collaboration avec MM. Rodet et Courmont, sur l'homme et les animaux tuberculeux; enfin un magistral exposé de la tuberculose par ingestion et du danger que présente, au point de vue de l'hygiène alimentaire, l'usage des viandes et du lait de provenance tuberculeuse. L'auteur est partisan d'une solution radicale, de la *saisie totale*. « Il y a lieu, dit-il, d'éléminer de la consommation de l'homme et des animaux les viandes provenant d'animaux tuberculeux, mammifères ou oiseaux, quelque soit le degré de la tuberculisation et quelles que soient les qualités apparentes de la viande. » Une exception pourrait être faite en faveur des viandes de bonne apparence, dûment stérilisées sous le contrôle de l'autorité.

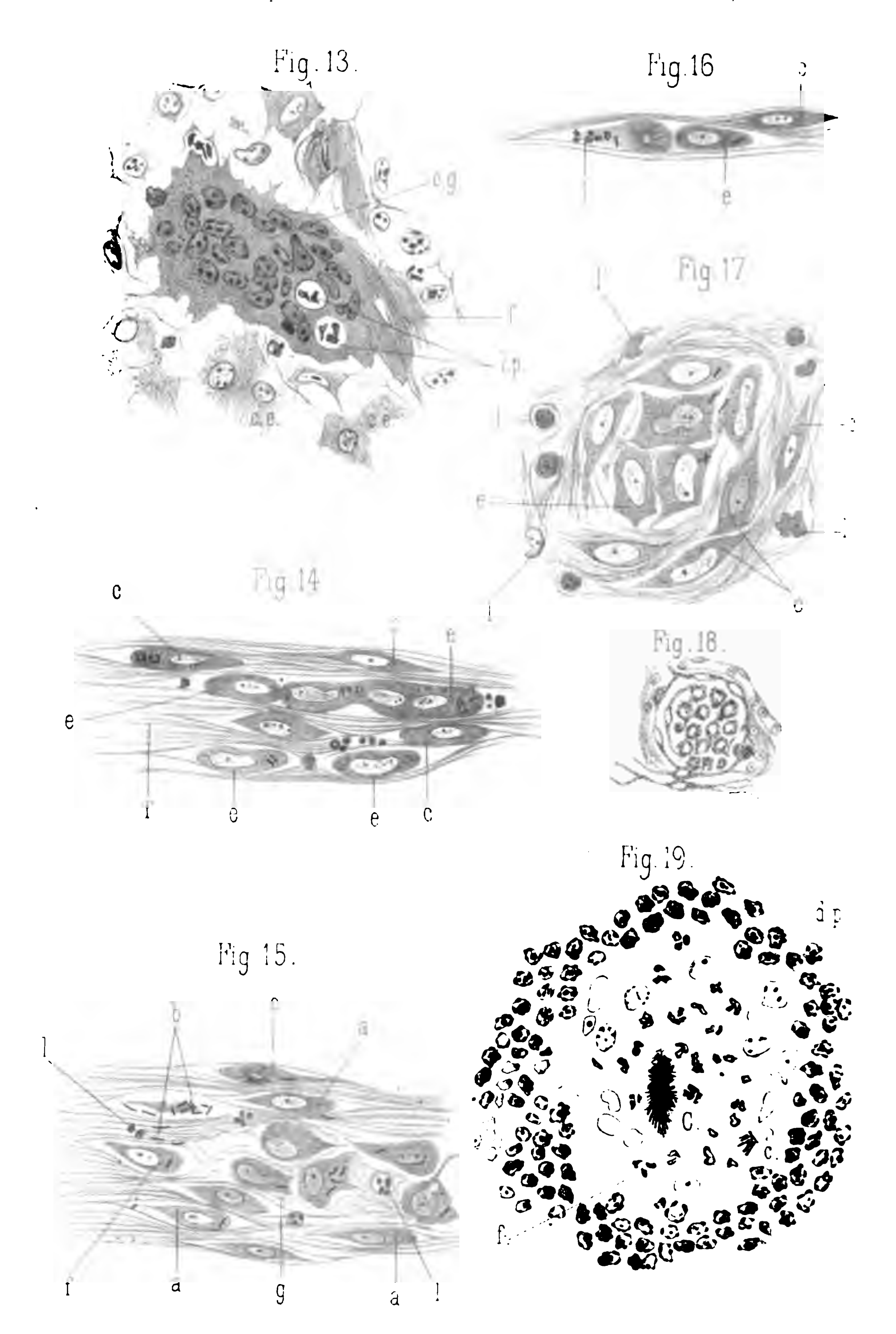
Les leçons qui terminent ce volume sont consacrées à la « septicémie gangréneuse » et à la « septicémie puerpérale », où se trouvent principalement résumées les recherches personnelles de l'auteur et de ses élèves sur ces deux maladies bactériennes.

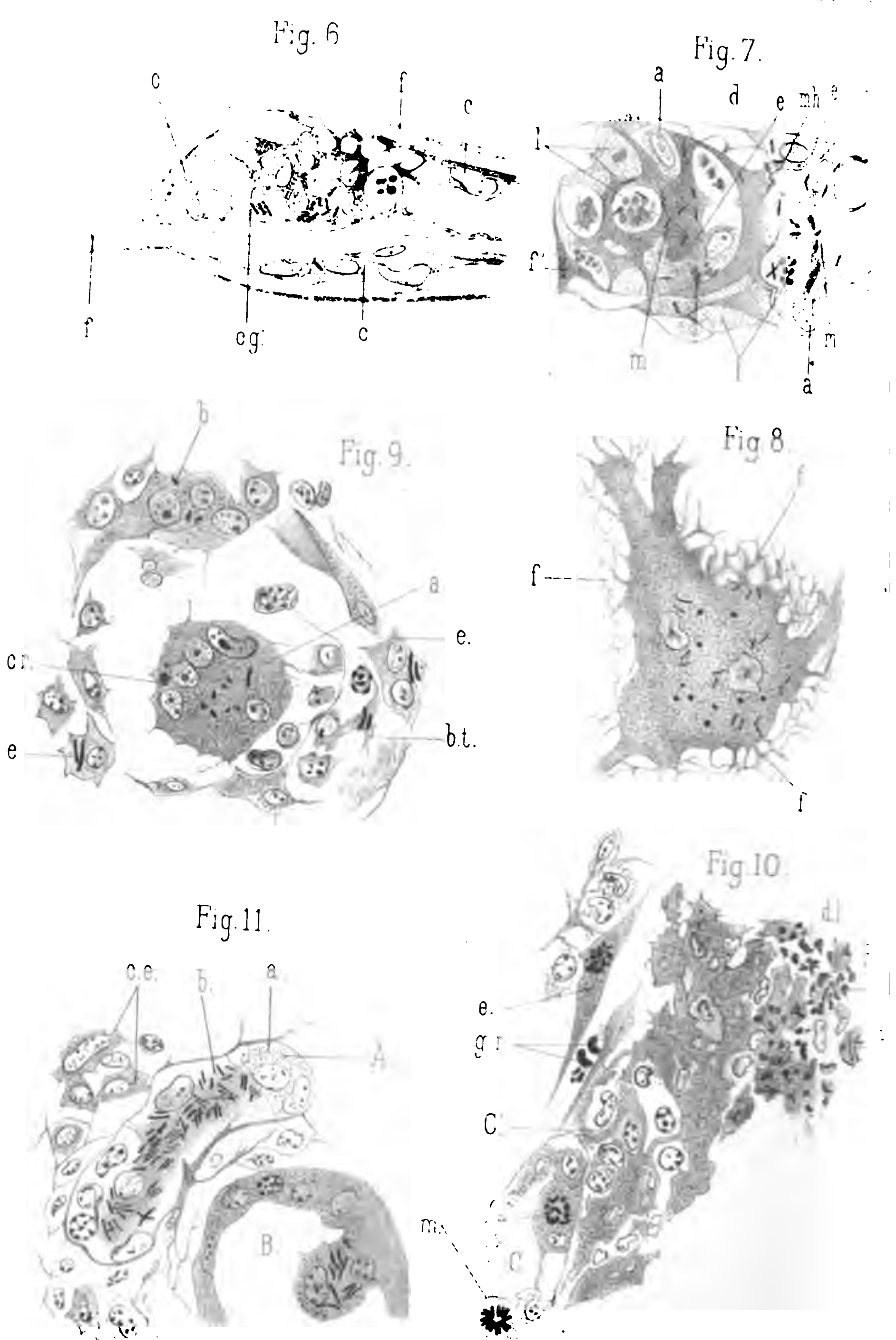
Tel est le nouveau livre dont nous sommes redevables à l'infatigable activité du professeur de Lyon et dont la lecture s'impose à tous ceux qui s'intéressent à la médecine scientifique.

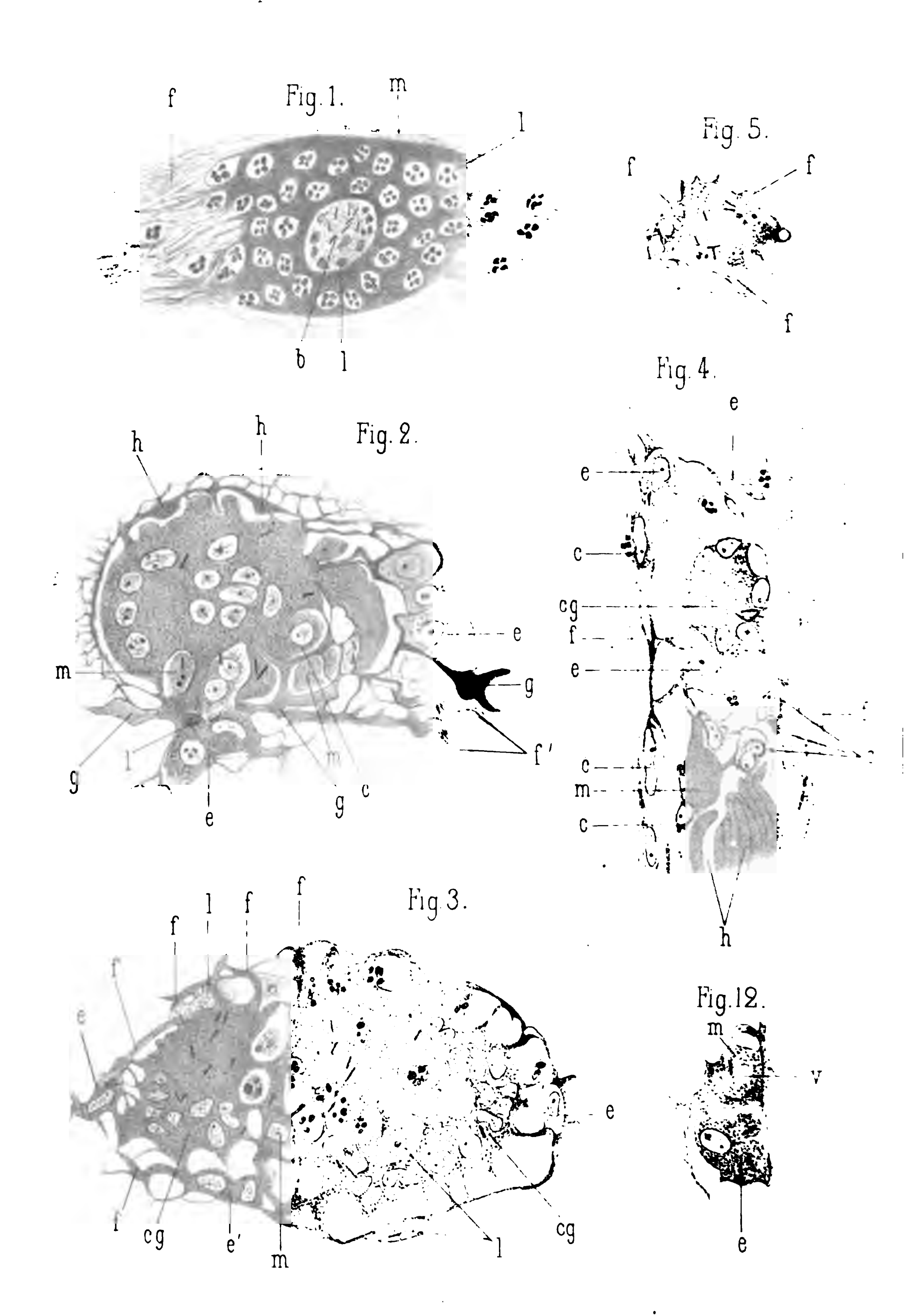
STRAUS.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 29102.


Fig. 13.
c.g.
r
c.p.
c.e.
c.e.
Fig. 16
c
l
e
Fig. 17
l
e
c
Fig. 14
c
e
e
r
e
e
c
Fig. 18.
Fig. 19.
C.
c.
f
Fig. 15.
b
c
a
l
f
a
g
a
l


Fig. 6
c
f
c
f
cg.
c
Fig. 7.
a
d
e
mh
l
f'
m
m
a
Fig. 9.
b
a
e.
cr.
b.t.
e
Fig 8
f
f
f
Fig 10.
e.
g r
C.
m
C
Fig. 11.
c.e.
b.
a.
A
B.


Fig. 1.
f
m
l
b
l
Fig. 5.
f
f
f
Fig. 4.
e
e
c
cg
f
e
c
m
c
h
Fig. 2.
h
h
m
g
l
e
g
c
m
e
g
f'
Fig. 3.
f
l
f
f
f
e
f
cg
e'
m
l
cg
e
Fig. 12.
m
v
e

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES
SUR LE
DÉVELOPPEMENT DU TUBERCULE EXPÉRIMENTAL

Par MM. les Drs J. KOSTENITSCH et WOLKOW de Saint-Pétersbourg.

PLANCHES IX, X et XI

Notions historiques. — Méthode d'expériences. — Choix des organes : l'œil et le rein. — Mode d'inoculation. — Injection intrarénale directe : avantage de cette méthode. — Rôle du traumatisme. — Technique de fixation. — Technique microscopique. — Matériel des expériences.

I

Jusqu'ici les auteurs ne sont pas d'accord sur le processus de la formation du tubercule. Virchow, dans son ouvrage sur la pathologie cellulaire, définit le tubercule comme un grain, un nodule représentant une néoplasie qui, au moment de son premier développement, possède nécessairement la structure cellulaire et provient du tissu conjonctif. Koch[1] pense que les cellules migratrices chargées de bacilles se transforment en cellules épithélioïdes et en cellules géantes des tubercules; en même temps il admet que les cellules fixes du tissu environnant puissent englober les bacilles provenant des cellules migratrices détruites et prendre elles-mêmes l'aspect

1. *Die Aetiologie d. Tuberkulose.* (*Mitteil. aus dem kais. Gesundheits-Amte.* II, 1884, p. 20).

épithélioïde. Ziegler[1] et ses élèves, ainsi que[2] Haensell avait exprimé avant Koch l'opinion que les cellules du tubercule provenaient des leucocytes émigrés. Baumgarten[3], en se basant sur une étude expérimentale très soigneusement exécutée de la tuberculose de divers organes, a démontré que les cellules épithélioïdes du tubercule se forment aux dépens des différentes cellules fixes des tissus; l'apparition des éléments leucocytaires dans ces tubercules ne se produirait qu'en « seconde ligne, à la suite d'une influence pathologique des bacilles sur les parois des vaisseaux ».

Cette opinion de Baumgarten, adoptée présentement par la plupart des pathologistes, a trouvé une vive opposition de la part de Metchnikoff et des auteurs qui partagent sa théorie de la formation du tubercule (Stschastny[4], Yersin[5]). D'après l'opinion de Metchnikoff, telle qu'elle est exprimée dans son nouvel ouvrage[6], le tubercule serait composé « d'une réunion de phagocytes d'origine mésodermique, qui affluent vers les endroits où se trouvent les bacilles, et les englobent ». La participation des leucocytes à la production du tubercule serait un fait bien assuré; « seulement, ces leucocytes appartiennent à la catégorie des mononucléaires ». Nous entrerons plus loin dans les détails de ce dernier travail.

Certains auteurs occupent une position intermédiaire entre ces deux théories. Ainsi Pawlowski[7] qui étudiait la tuberculose des articulations, et Dobroklonski[8] qui s'occupait de la tuberculose du péritoine et du foie, admettent la participation active des leucocytes à la formation du tubercule ainsi que la participation des cellules du tissu conjonctif et des cellules hépatiques.

Dans nos expériences que nous avons entreprises à l'In-

1. *Ueber die Herkunft der Tuberkelelemente.* Wurzbourg, 1875.
2. *Arch. de Graefe*, vol. II, 4, p. 1.
3. *Ueber Tuberkel und Tuberkulose*. Berlin 1885, 118.
4. *Ueber Beziehungen der Tuberkelbac. zu den Zellen. Virch. Arch.*, CXV, p. 108; *Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1889, p. 224.
5. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 245.
6. *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation.* Paris, 1892, 191.
7. *Vratch*, 1889, p. 666 (en russe).
8. *Gazette des hôpitaux de Botkine,* 1890, p. 825 (en russe), et ces *Archives*, 1890, p. 266.

stitut Pasteur et achevées au laboratoire de pathologie expérimentale de M. Straus, nous avons suivi le développement de la tuberculose *oculaire* et *rénale* depuis l'apparition des premiers signes de la réaction provoquée par les bacilles de Koch jusqu'à la formation complète du tubercule typique, suivi de dégénérescence.

On sait que l'œil présente des conditions très favorables pour de pareilles expériences; on peut facilement suivre le développement macroscopique du tubercule dans la cornée et l'iris; en outre, certains milieux de l'œil présentent une simplicité particulière de structure. Aussi nous sommes-nous servi de cet organe, que nous inoculions avec des cultures de tuberculose humaine. Les inoculations se faisaient dans le centre et à la périphérie de la cornée; puis, sur les mêmes animaux et sur d'autres, on introduisait de petites quantités de cultures dans la chambre antérieure et dans le corps vitré. Ce dernier organe se caractérise par une simplicité de structure, qui nous paraissait particulièrement favorable pour l'étude de la question de la provenance des cellules épithélioïdes.

Parmi les organes parenchymateux, c'est le rein qui a servi pour nos expériences, après que nous nous sommes assurés qu'on peut facilement déplacer en bas cet organe, non seulement chez les lapins, mais aussi chez les cobayes, et l'inoculer ainsi directement.

La structure du rein étant plus compliquée, cet organe n'offre pas des images anatomiques aussi claires que celles que présentent certains milieux de l'œil. Dans cet organe vasculo-glandulaire, dont le tissu conjonctif est réduit à un minimum presque inappréciable, le développement de la tuberculose devient moins facile à suivre. Mais c'est précisément cette particularité même de pauvreté en tissu conjonctif et du rôle prédominant de l'épithélium glandulaire, qui rend l'étude de la tuberculose rénale instructive. Quel rôle joue le tissu conjonctif dans la tuberculose rénale? Quel est celui des vaisseaux? Comment l'épithélium rénal se comporte-t-il vis-à-vis du tubercule naissant? Telles sont les principales questions qui s'imposaient.

L'infection des organes se faisait de la manière suivante. Un peu de culture prélevée à la surface du bouillon ou de la gélose glycérinée était broyée soigneusement dans un mortier de verre stérilisé et délayée dans un peu de bouillon; la faible émulsion obtenue de cette façon présentait au microscope un petit nombre de bacilles isolés; on y trouvait aussi de petits amas de culture. L'inoculation se faisait après avoir anesthésié l'œil avec la cocaïne. Après avoir fait quelques piqûres assez profondes au centre ou quelquefois à la périphérie de la cornée au moyen de la seringue de Straus-Collin, on arrosait les endroits blessés avec l'émulsion bactérienne. La même émulsion était introduite dans la chambre antérieure, dont on avait préalablement retiré une certaine quantité d'humeur aqueuse par la piqûre de la cornée ; l'injection se pratiquait de même dans le corps vitré; la quantité d'émulsion introduite ne dépassait jamais 0,1-0,2 centimètres cubes.

Nous introduisions le virus tuberculeux directement par piqûre à travers les parties molles dans le tissu rénal. Les injections intra-vasculaires présentent un grand inconvénient pour l'étude du développement successif de la tuberculose rénale : on n'est jamais sûr de réaliser l'infection rénale; même si cette dernière a lieu, la date de l'infection reste incertaine et il est difficile de juger s'il s'agit du processus primitif ou d'une métastase.

Cet inconvénient n'existe pas si l'on introduit le virus directement dans le rein. Nous y sommes arrivés à l'aide d'une opération excessivement simple. Chez le lapin les reins se distinguent par une grande mobilité, le rein gauche surtout qui est situé à une assez grande distance au-dessous des côtes inférieures et qui est naturellement flottant, à un tel point, qu'il est assez difficile de le fixer solidement avec les doigts. Le rein droit se trouve assez profondément sous les côtes; après l'avoir trouvé par palpation, on le déplace lentement et avec précaution : dès qu'il se trouve bien palpable sous la mince couche de la peau et des muscles, on le fixe très facilement avec les doigts d'une main, tandis qu'on injecte la culture dans le rein par piqûre à travers les parties molles.

L'opération présente beaucoup plus de difficultés chez les cobayes, dont les reins sont très peu mobiles. Cependant on y réussit également, mais il faut procéder avec la plus grande délicatesse, doucement et en évitant un déplacement brusque du rein.

On peut objecter à notre mode d'introduction du virus qu'il diffère trop de l'infection par les voies naturelles. En injectant le virus au moyen d'une seringue, on produit une blessure du tissu, et c'est proprement l'évolution d'une plaie infectée par le virus tuberculeux que nous allons étudier en appliquant cette méthode. Mais l'ensemble microscopique nous montre que, dès le premier stade de l'infection tuberculeuse, quelques bacilles pénètrent dans les voies lymphatiques autour de la piqûre et s'éloignent à une certaine distance de l'endroit de cette piqûre. C'est là, et non pas uniquement dans la cicatrice que se forment les tubercules, et ce sont ces tubercules que nous avons étudiés principalement. De plus, l'aspect microscopique de ces tubercules ne différait pas de celui des foyers tuberculeux formés dans les parties éloignées des tissus lésés, évidemment par voie de métastase; dans le cas de tuberculose rénale, la structure était la même, que cette tuberculose fût le résultat d'infection intra-rénale directe, ou qu'elle fût consécutive à une inoculation tuberculeuse intra-péritonéale.

Puisque les modifications subies par les membranes de l'œil et le rein après l'injection doivent être rapportées d'une part aux lésions traumatiques et d'autre part à l'action bacillaire, il faut, pour s'orienter dans ce tableau pathologique compliqué, retrancher de la totalité des phénomènes ceux qui peuvent être ramenés exclusivement au traumatisme pur. On a constaté depuis longtemps que des tubercules peuvent se former autour de corps étrangers introduits dans les tissus, comme, par exemple, autour de poils de lapin, de fils de soie, etc. Afin de satisfaire dans la mesure du possible à ce *desideratum*, nous avons pris comme objet de comparaison un traumatisme simple accompagné de l'injection d'une substance indifférente, telle que l'encre de Chine. Dans une série d'expériences, la cornée, la chambre antérieure, le corps

vitré et le rein droit du lapin furent inoculés avec de la culture de la tuberculose humaine, tandis que dans les mêmes organes du côté gauche du même animal on inoculait une dilution stérilisée d'encre de Chine.

Au bout d'un temps variable on sacrifiait les animaux; on extirpait les bulbes oculaires et les reins et l'on mettait les morceaux appropriés dans le liquide de fixation. Nous nous sommes servis du liquide de Flemming légèrement modifié; en voici la composition :

Acide chromique.	1,0
Acide osmique	0,5
Acide acétique	4,0
Eau distillée.	400,0

On laissait les préparations dans ce liquide pendant 1-2 jours, après quoi on les soumettait à un lavage continu dans l'eau courante pendant 4 à 6 jours, selon les dimensions des pièces. On mettait ensuite les pièces successivement dans l'alcool à 60, 75 et 90 p. 100, les laissant un jour dans chacun des deux premiers liquides, et un temps indéterminé dans l'alcool à 90 p. 100; enfin on les plaçait dans l'alcool absolu pendant un jour. On mettait ensuite les bulbes incisés dans la celloïdine, quand il s'agissait d'obtenir des coupes portant sur l'œil tout entier, — ou dans l'essence de girofle si l'on n'en voulait examiner que des fragments. Dans ce dernier cas le fragment restait dans l'essence pendant une heure; après avoir éloigné l'excès de l'essence au moyen de papier à filtrer on transportait la pièce dans la paraffine (préalablement surchauffée et refroidie[1]) à l'étuve entre 55-58°, où la pièce restait pendant une heure ou une heure et demie.

L'imbibition de la cornée par la paraffine dissoute dans le chloroforme provoque un racornissement de cette mem-

1. Il est utile d'ajouter ici quelques remarques au sujet de la préparation de la paraffine surchauffée. C'est la paraffine de Spee; en voici le mode de préparation modifié légèrement. On prend de la paraffine fusible à 48° ou un mélange de 3 parties de paraffine fusible à 42-45° avec une partie de paraffine fusible à 52-55°; on chauffe le tout dans une fiole munie d'un long tube de verre pendant quatre à dix heures jusqu'à ce que la paraffine prenne une coloration jaune. Cette paraffine se distingue par une bonne consistance et est particulièrement commode pour les coupes en séries.

brane : cet inconvénient ne se produit pas pour le rein, que l'on traitait toujours par les solutions de paraffine dans le chloroforme pendant 12 à 24 heures, après quoi on transportait la pièce dans la paraffine à l'étuve pendant 24 heures.

Les coupes étaient lavées à l'éther pour les débarrasser de la paraffine ; on ne dissolvait la paraffine avec l'essence de térébenthine que dans les cas où les coupes, celles de l'iris par exemple, avaient été collées sur la lame au moyen du mélange de collodion avec de l'essence de girofle.

La coloration des coupes se faisait par les procédés suivants :

I. Safranine, — violet de gentiane, — Gram.

a). Solution de safranine à 1 p. 100 ; 24 heures. Lavage.

b). Solution de violet de gentiane d'Ehrlich diluée : 1 heure. Lavage.

c). Liqueur de Gram : 1-2 heures.

d). Enfin, décoloration dans l'alcool.

e). Alcool absolu, essence d'Origanum, baume du Canada.

II. Hématoxyline, — liquide de Ziehl, — Gram.

a). Solution très faible d'hématoxyline : 24 heures. Lavage.

b). Liquide de Ziehl : une heure à 1 heure et demie, sans chauffage. Lavage.

c). Liquide de Gram, etc., comme ci-dessus.

III. Hématoxyline, — violet de gentiane, — Gram, — éosine.

On peut laisser les préparations dans l'essence d'Origanum pendant vingt-quatre heures sans aucun préjudice. La fixation préalable dans la liqueur chromo-osmio-acétique n'empêche nullement la finesse de la coloration des bacilles ; seulement un lavage prolongé dans l'eau courante est une condition indispensable.

Au moyen de ces méthodes on obtient une coloration très nette des bacilles ainsi que des figures karyokinétiques.

Avant de passer à l'exposé des résultats que nous avons obtenus, nous allons faire quelques remarques à propos du matériel dont nous avons disposé dans le présent travail :

1° 12 lapins ont été inoculés au centre de la cornée, dans la chambre antérieure, dans le corps vitré et dans le rein du côté droit avec une culture de tuberculose humaine; injection d'encre de Chine dans les mêmes organes du côté gauche.

2° 14 cobayes ont été inoculés avec une culture de tuberculose humaine dans la cornée d'un œil et dans la chambre antérieure de l'autre. Tous ont été en même temps inoculés dans les reins droits.

3° 7 lapins ont été inoculés de même manière.

4° 1 cobaye et 2 lapins; inoculation dans la chambre antérieure seule ; tuberculose humaine.

5° 3 lapins ; la culture est injectée dans le corps vitré.

6° 17 lapins inoculés comme au 2°.

7° 15 cobayes et 2 lapins inoculés dans la chambre antérieure et dans le rein avec le détritus caséeux obtenu des ganglions lymphatiques de 2 cobayes rendus tuberculeux par M. Metchnikoff.

Les intervalles de temps entre l'injection et la mort des animaux varient entre quelques minutes et plus d'un mois ; ainsi on sacrifiait les animaux dans différentes séries au bout de 10, 30, 60 minutes, 3, 6, 12, 18, 24 heures, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et ainsi de suite jusqu'à 18 jours ; d'autres animaux étaient sacrifiés dans différents intervalles de temps entre 18 et 57 jours.

II

ÉTUDE SYSTÉMATIQUE ET COMPARÉE DU DÉVELOPPEMENT DU TUBERCULE

Nous commençons par l'exposé systématique des phénomènes observés pendant le développement du processus tuberculeux dès les premiers moments suivant l'infection bacillaire ; ensuite, à la fin de notre travail, nous ajouterons les détails de nos observations. On reconnaît une certaine succession dans ces phénomènes, tenant d'une part à l'action nuisible de l'agent morbide et à la réaction opposée par l'organisme,

réaction à laquelle participent et les éléments locaux des tissus, et les éléments amenés par la voie vasculaire.

D'après la prédominance de certains phénomènes à certaines époques, nous assignerons au développement du tubercule les phases suivantes :

1° Premiers signes de réaction (réaction exsudative).

2° Leucocytose polynucléaire primitive.

3° Réaction des éléments locaux. Formation des cellules épithélioïdes.

4° Leucocytose mononucléaire.

5° Dégénérescence du tubercule. Leucocytose polynucléaire secondaire.

Cette division est certainement un peu artificielle, car les limites de ces périodes ne sont pas absolument nettes, et la transition se fait d'une façon graduelle. Néanmoins il nous semble que cette division peut représenter d'une manière assez exacte la filiation du processus tuberculeux.

Dans les stades avancés, le tableau anatomo-pathologique devient plus compliqué, parce qu'au même endroit peuvent se trouver des foyers de différents âges. Cependant, même dans ces cas, les traits caractéristiques de certaines époques restent bien prononcés.

C'est dans cet ordre que nous allons maintenant résumer ces phases successives.

Toutes les descriptions de détails se trouveront dans la partie documentaire de ce mémoire.

1. PREMIÈRE RÉACTION DE L'ORGANISME
2. STADE DE LEUCOCYTOSE POLYNUCLÉAIRE PRIMITIVE

Propagation des bacilles. — Exsudation séro-fibrineuse. — Masse albuminoïde et son sort ultérieur. — Développement de la leucocytose polynucléaire. — La valeur spécifique de ce phénomène. — Le rôle des leucocytes.

Dans les premiers moments qui suivent l'introduction du virus, les bacilles isolés ou les amas de culture se trouvent dans les tissus à l'état libre. Quelquefois on les voit s'éloigner à certaine distance du foyer primitif; ils suivent les voies lymphatiques (comme par exemple les canalicules du suc de

la cornée, les espaces intracanaliculaires rénaux, etc.). Une pareille propagation des bacilles libres s'observe aussi aux époques plus avancées du processus; elle peut être considérée comme l'indice d'une récente dissémination des bacilles.

Il est difficile de préciser quelle est la réaction que les bacilles provoquent à ce moment. D'une part on constate la formation d'un exsudat séro-fibrineux, qu'on peut distinctement observer, surtout dans la chambre antérieure et dans le corps vitré. Le même phénomène se voit aussi après l'introduction d'encre de Chine, il est vrai, avec moins d'intensité; il ne résulte donc guère de l'action spécifique des microbes. A la même époque, mais plus souvent aux périodes plus avancées, on voit les bacilles entourés d'une faible quantité d'une masse albuminoïde homogène ou finement granuleuse, qui se colore par l'éosine, la fuchsine et le violet de gentiane; ce phénomène n'est pas constant d'ailleurs. Des restes cellulaires, des fibres gonflées participent à la formation de cette masse.

Plus tard cette masse se creuse de vacuoles; elle renferme le détritus des leucocytes polynucélaires, devient granuleuse au centre — près des bacilles — et est entourée à la périphérie (dans la chambre antérieure et dans le corps vitré) par de la fibrine exsudée. Dans le rein, ce phénomène est moins prononcé; il s'observe d'une façon plus marquée à l'époque de la leucocytose polynucléaire primitive.

Au début la formation de cette masse empêche peut-être la dissémination des bacilles et la pénétration de leurs produits sécrétés; mais elle n'empêche pas l'action attirante qu'exercent les bacilles sur les leucocytes polynucléaires. Sur les préparations avec l'encre de Chine l'apparition de ce phénomène n'a jamais été observée.

Trois heures environ[1] s'écoulent entre le moment de

1. L'époque de l'apparition de la leucocytose varie dans les différents tissus. Dans la cornée les leucocytes n'apparaissent en trois heures que dans les couches extérieures et en faibles quantités; en même temps le nombre de leucocytes polynucléaires dans la chambre antérieure et dans la plaie par perforation des membranes de l'œil est *beaucoup plus grand*. Dans le rein la leucocytose est déjà abondante au bout de trois heures; dans le corps vitré le même phénomène retarde de 2 à 3 heures et débute par la région de la plaie.

l'infection et l'apparition d'une réaction intense de l'organisme; c'est ce que nous désignons sous le nom de phase de leucocytose polynucléaire. Les leucocytes polynucléaires abondent dans les vaisseaux environnant les foyers de l'infection et se propagent autour de ce dernier. Dans la cornée ces éléments pénètrent d'abord probablement de la conjonctive bulbaire, plus tard du sac conjonctival par la voie des canaux intra-épithéliaux dilatés à l'endroit de l'infection.

Les jours suivants l'accumulation des leucocytes polynucléaires augmente de plus en plus. Ils sont disposés en foyers. Dans ces foyers on trouve presque toujours des bacilles, pour la présence desquels les leucocytes polynucléaires sont de bons indicateurs. Nous avons étudié soigneusement les rapports des leucocytes avec les bacilles. Très souvent bacilles et leucocytes se trouvent dans un voisinage immédiat; parfois les bacilles sont renfermés dans cette masse albuminoïde dont nous venons de parler; alors les leucocytes adhèrent à cette masse de tous côtés et même sont renfermés dans cette dernière.

Dans tous ces cas, les leucocytes polynucléaires n'affectent avec les bacilles, le plus souvent, que des rapports de voisinage; nous n'avons pas pu nous convaincre que ces leucocytes engloberaient souvent les bacilles, encore moins qu'ils les transporteraient à distance. Ni dans les vaisseaux, ni dans les voies lymphatiques environnant le foyer d'infection nous n'avons vu des leucocytes contenant des bacilles.

La durée de la phase polynucléo-leucocytaire varie selon les tissus. Dans le rein, elle atteint son maximum en 1 à 3 jours; elle se maintient beaucoup plus longtemps dans la cornée et dans le corps vitré. Après avoir atteint un certain degré dans leur accumulation, les leucocytes subissent rapidement la destruction régressive; leurs contours deviennent indistincts; les noyaux prennent des contours irréguliers; on en observe la vacuolisation et finalement surviennent les phénomènes de la chromatolyse : la chromatine se divise en grains séparés se colorant mal. Dans cet état les débris des leucocytes polynucléaires sont souvent englobés par les éléments des tissus.

L'apparition de la leucocytose polynucléaire est-elle provoquée par l'irritation spécifique bacillaire? Les préparations montrent qu'elle résulte surtout du traumatisme. Peu de temps après l'injection des bacilles tuberculeux dans la chambre antérieure, le nombre des leucocytes polynucléaires dans le tissu de l'iris, infecté par les bacilles, est insignifiant, tandis qu'il est considérable dans la chambre antérieure. Mais on en observait un nombre considérable aussi dans l'iris chaque fois que cet organe avait été blessé par la piqûre.

L'accumulation des leucocytes polynucléaires apparaît plus rapidement dans le cas d'injection d'encre de Chine et les phénomènes de destruction s'y manifestent plus vite. Les leucocytes polynucléaires affectent des rapports moins nets et moins constants avec les parcelles d'encre de Chine qu'avec les bacilles. Tandis que les bacilles se découvrent facilement dans la plupart des foyers leucocytaires, sur les préparations à l'encre de Chine, on observe d'une part des grains de matière colorante dans le voisinage immédiat des leucocytes et même beaucoup de ces grains englobés par ces derniers; — d'autre part on voit de grands amas d'encre de Chine absolument libres et non accompagnés par les leucocytes, de même que des amas de leucocytes libres également de particules d'encre de Chine.

La conclusion qu'on peut tirer de ces observations est la suivante :

1° Le traumatisme joue un rôle important dans la production de la lésion initiale de la tuberculose expérimentale.

2° Les irritations plutôt mécaniques, telles que l'action de l'encre de Chine, ne provoquent que faiblement la leucocytose polynucléaire.

3° C'est à l'action spécifique des bacilles qu'il faut attribuer les rapports caractéristiques des leucocytes polynucléaires avec ces bacilles, et la persistance de la leucocytose à une époque où cette dernière disparaît dans les expériences faites avec l'encre de Chine.

Ce sont probablement les changements chimiques des tissus, provoqués par le traumatisme et par l'action des bacilles, qui donnent l'impulsion au développement de la leuco-

cytose polynucléaire. Sous l'action spécifique des bacilles, les tissus lésés subissent peut-être des changements plus intenses et plus rapides ; il en résulte que l'intensité et la durée de la leucocytose sont plus prononcées dans la tuberculose. Des substances ayant la propriété d'attirer les leucocytes continuent à se former jusqu'à ce que la plaie commence à se cicatriser et les bacilles à être englobés par les éléments des tissus. — Comme nous verrons plus loin, la leucocytose polynucléaire apparaît de nouveau aux époques avancées, à la suite de destruction des éléments du tissu tuberculeux.

Quel rôle jouent les leucocytes polynucléaires dans la tuberculose ? D'après ce qui vient d'être dit, il est évident qu'ils ne possèdent pas l'activité phagocytaire. Nous n'avons pu nous convaincre que rarement de leur faculté d'englober les bacilles, encore moins de celle de les digérer [1]. Les mêmes leucocytes sont, néanmoins, capables d'englober des corps indifférents, comme les grains d'encre de Chine. S'accumulant en grandes quantités dans les foyers de l'injection, les leucocytes polynucléaires périssent au bout d'un temps relativement court.

3. RÉACTION DE LA PART DES ÉLÉMENTS FIXES DES TISSUS. FORMATION DES CELLULES ÉPITHÉLIOÏDES

Prolifération des éléments fixes. — Tissu conjonctif. — Tissu de granulation. — Endothélium. — Épithélium. — Prolifération des cellules épithélioïdes; leur forme, leur sort ultérieur. — Réticulum. — Spécificité des phénomènes décrits.

Les changements qui suivent ont un caractère plus stable ;

1. Des rapports analogues des leucocytes polynucléaires avec les microbes ont été observés par A. Lewin pour la bactéridie charbonneuse et pour le staphylococcus pyogenes aureus dans son étude d'histologie de la suppuration aiguë. (*Arbeiten auf d. Gebiete d. path. Anatomie u. Bakteriologie aus d. Inst. zu Tübingen.* I, 1891, p. 47). Les observations de M. Lewin ont été contestées par Sawtchenko (*Z. Frage üb. die Immunität gegen Milzbrand. Ctbl. f. Bacteriologie,* 1891, IX, p. 528). Sawtchenko explique les résultats de Lewin par les défauts de coloration qu'accusent les préparations après avoir été fixées dans le liquide de Flemming. Sur nos préparations, les bacilles se coloraient toujours d'une manière très intense et nous n'avions jamais de difficulté à les distinguer des fragments de chromatine des leucocytes.

ils donnent au processus tuberculeux son aspect typique pathologo-anatomique.

C'est encore pendant l'existence de la leucocytose polynucléaire, quand les leucocytes commencent à subir la désintégration, qu'on voit, aux endroits injectés, se gonfler le protoplasma et les noyaux des éléments des tissus ; le nombre des noyaux augmente considérablement et les figures karyokinétiques apparaissent. Cette prolifération des éléments s'observe encore avant que l'infiltration mononucléo-leucocytaire n'ait lieu. Les éléments fixes se transforment en cellules épithélioïdes et manifestent la propriété d'englober dans leur protoplasma les bacilles et les débris cellulaires. Chez le cobaye les éléments épithélioïdes apparaissent plus tôt que chez le lapin infecté par la même culture, et le moment de l'apparition de ces éléments est plus variable chez ce dernier.

Les *cellules fixes du tissu conjonctif* contribuent incontestablement à la production des cellules épithélioïdes. Dans la cornée, on observe la formation de ces dernières aux dépens des cellules fixes ou des cellules du tissu de granulation des plaies ; dans la membrane chorioïde, dans la conjonctive oculaire il en est de même. Dans la rétine les cellules épithélioïdes se forment, de toute évidence, aux dépens des éléments de soutènement. Dans le rein à l'état normal la quantité de tissu conjonctif est insignifiante ; c'est à peine si on peut le distinguer entre les canalicules de l'organe normal. Vingt-quatre heures après l'injection on aperçoit dans le rein l'apparition abondante de noyaux des cellules fixes intercanaliculaires à l'endroit de l'hémorragie et à son entourage. Le protoplasma ne se colore d'abord que faiblement. Dans le corps vitré on voit la formation des éléments épithélioïdes aux dépens des cellules du tissu conjonctif de nouvelle formation, qui s'implante dans le corps vitré en sortant de la plaie des membranes de l'œil.

Les *éléments du tissu de granulation* des plaies se transforment en cellules épithélioïdes. Ces éléments englobent très facilement les corps étrangers indifférents et les bacilles; leur protoplasma se gonfle et ils prennent la forme épithélioïde. En sortant des plaies ils pénètrent dans l'intérieur des organes

et y contribuent à englober les bacilles et à former les cellules épithélioïdes.

Dans la partie documentaire de ce travail nous allons citer beaucoup d'exemples de ce rôle des éléments du tissu de granulation (surtout dans le corps vitré).

L'*endothélium* des vaisseaux et celui de la membrane de Descemet contribuent aussi à la formation des cellules épithélioïdes; les cellules endothéliales prolifèrent, se gonflent et prennent le caractère des éléments épithélioïdes.

L'*épithélium* pigmenté de l'iris et de la rétine se transforme aussi en cellules épithélioïdes, et donne ainsi naissance à des tubercules; on n'y observe pas de figures karyokinétiques. Dans le rein, nous avons pu nous convaincre avec assurance de la participation de l'épithélium canaliculaire à la formation des tubercules. L'épithélium des canalicules situés dans le voisinage immédiat de l'injection présente, 2 à 3 jours après l'infection, de nombreuses figures karyokinétiques et, d'autre part, une accumulation abondante de cellules dans la lumière du canalicule. On trouve souvent des cellules épithéliales placées dans la lumière du canalicule, qui ressemblent parfaitement aux cellules épithélioïdes et renferment des bacilles dans leur protoplasma. Des endroits se trouvaient aussi où une partie d'un canalicule s'enfonçait dans les couches périphériques d'un groupe de cellules épithélioïdes; à cet endroit la membrane propre disparaissait et les cellules, se dégageant l'une de l'autre, prenaient l'aspect des cellules épithélioïdes et se mêlaient aux autres éléments du tubercule.

La *prolifération* des éléments des tissus se fait, d'une part, d'après le type de la *karyokinèse*, surtout chez les cobayes. La karyokinèse, dans toutes ses formes, s'observait quelquefois dans les stades bien précoces, mais le plus abondamment aux époques moyennes, c'est-à-dire au stade de la formation des cellules épithélioïdes; il est difficile de préciser le temps d'une façon plus exacte; quelquefois c'est au troisième jour qu'on observe les mitoses, quelquefois c'est au sixième et encore plus tard.

D'autre part les noyaux des cellules fixes, surtout dans le

tissu rénal, présentent une grande variabilité de formes, tantôt allongés, ovalaires, tantôt recourbés, échancrés, en S, en forme de fer à cheval. Cette variabilité de formes rapprochée de la rareté relative des mitoses dans beaucoup de cas, notamment chez les lapins, rend très probable l'hypothèse de la *division directe* des noyaux.

Dans les cellules épithélioïdes déjà formées on trouve aussi des figures karyokinétiques, comme, par exemple, nous les avons observées en abondance 27 et 42 jours après l'infection de la cornée.

Les figures karyokinétiques se forment aussi à distance, sous l'influence des produits de l'infection. Ainsi, par exemple, nous en avons vu dans les cellules fixes de l'iris dans un cas où l'infection n'a eu lieu qu'au centre de la cornée sans perforation et où les bacilles manquaient absolument dans l'iris. De même on a observé des figures karyokinétiques dans l'épithélium rénal quelquefois à une distance considérable du foyer de l'infection.

En englobant les bacilles dans leur protoplasma, les cellules épithélioïdes augmentent considérablement de volume ; leur *grandeur* et leur *forme* varient beaucoup. A la périphérie du tubercule elles sont plus petites et plus allongées ; au centre elles sont plus arrondies ; leur protoplasma est souvent muni d'appendices, dus probablement à la pression des éléments voisins. Leur disposition tend souvent à la forme concentrique, ce qui résulte de leur croissance dans la direction centrifuge.

Dans les stades avancés les noyaux des cellules épithélioïdes deviennent plus ronds ; dans ces cas la forme des noyaux rappelle beaucoup celle des noyaux des leucocytes mononucléaires ; mais la coloration de ces noyaux est plus faible que dans les leucocytes mononucléaires. Le protoplasma des vieilles cellules épithélioïdes contenant des bacilles devient très granuleux, acquiert une teinte foncée, notamment dans les couches périphériques des préparations ; ces cellules ne se colorent que très faiblement par l'éosine.

En même temps que les cellules épithélioïdes se développent on voit apparaître le *réticulum*, ce réseau de fibrilles

plus ou moins minces qui est caractéristique pour le tubercule. Quant à la provenance de ce réticulum, nous n'avons qu'à confirmer l'opinion de Baumgarten que nous trouvons exacte. En effet, nous avons pu distinguer le réticulum essentiel, dont les fibres se lient avec les fibres du tissu basal des organes, et les fibres plus ou moins irrégulières qu'on peut considérer comme résultant de la précipitation de matières albuminoïdes du contenu liquide du tubercule sous l'action des réactifs fixateurs. Les fibres du réticulum sont quelquefois gonflées ou imbibées d'une masse albuminoïde et apparaissent sous forme de traînées de différentes largeurs dont la structure devient plus ou moins homogène; sur ces traînées siègent quelquefois des bacilles. Au centre des tubercules adultes ce réticulum se désorganise et disparaît; la partie centrale du tubercule devient friable et les cellules épithélioïdes se disposent d'une manière beaucoup moins serrée qu'à la périphérie.

Il nous reste maintenant à rechercher en quoi les phénomènes décrits sont spécifiques pour le processus tuberculeux. En étudiant comparativement les préparations à l'encre de Chine, nous nous sommes convaincu que la différence est surtout quantitative. Trois jours après l'inoculation, on voit dans les organes où l'injection d'encre de Chine a été faite le gonflement des cellules fixes du tissu conjonctif comme des cellules endothéliales, la tuméfaction des noyaux, leur prolifération et l'englobement de particules colorées; quelquefois le protoplasma de ces cellules augmente tellement de volume que les cellules prennent le caractère de véritables cellules épithélioïdes, seulement elles sont en général plus petites que dans la tuberculose et rappellent plutôt les jeunes éléments du tubercule. Leur prolifération n'est pas si abondante et les éléments se disposent en groupes n'ayant pas la tendance à la forme concentrique. Ces cellules épithélioïdes se conservent quelquefois très longtemps (42 jours dans le rein). Les mêmes formations ont été observées dans le tissu de granulation par nombre d'auteurs (Ziegler, Nikiforoff [1]); leur

1. *Untersuchungen über den Bau u. die Entwickelungsgeschichte des Granulationsgewebes* (*Ziegler's Beiträge*, VIII, 1890, p. 400).

production est aussi attribuée aux éléments fixes des tissus (Ziegler, Grawitz, etc. [1]).

4. STADE DE LEUCOCYTOSE MONONUCLÉAIRE.

Lymphocytes; leur disposition dans les tubercules. — Grands leucocytes mononucléaires. — Rôle et spécificité de la leucocytose mononucléaire. — Théorie phagocytaire. — Tubercule envisagé dans son ensemble.

Des leucocytes mononucléaires isolés se trouvent déjà dans les foyers de l'infection au stade de la leucocytose polynucléaire. Ce sont de petites cellules ayant un noyau rond, à contours nets et se colorant énergiquement; leur aspect est celui des cellules lymphoïdes ou lymphocytes. Leur nombre augmente un peu au moment de la prolifération des éléments fixes des tissus; elles sont dispersées parmi les cellules épithélioïdes avec les leucocytes polynucléaires et les détritus de ces derniers. Le rapport des leucocytes mononucléaires avec les vaisseaux est caractéristique; les vaisseaux situés à la périphérie du tubercule sont toujours entourés par des zones de leucocytes. Parmi ces derniers on trouve rarement de grandes cellules rondes, que nous distinguons des éléments fixes des tissus par leur noyau plus fortement coloré et par leur forme ronde.

Le moment de l'infiltration en masse des foyers tuberculeux par ces leucocytes est difficile à déterminer avec précision. Nous avons déjà vu combien est variable le moment de la formation des cellules épithélioïdes chez différents animaux; la leucocytose mononucléaire apparaît ensuite. C'est en général au bout de 6 à 9 jours après l'infection qu'on observe son apparition; elle se fait à la périphérie du foyer, tantôt en petit nombre, tantôt en zone serrée. Cette disposition périphérique est caractéristique pour les leucocytes mononucléaires. Ainsi le tubercule typique est constitué; il consiste en un centre clair contenant les cellules épithélioïdes avec des leucocytes polynucléaires et quelques cellules mononucléaires

1. *Verhandlungen des X internationalen medic. Congresses*. Berlin, 1891, *Abth.* III, p. 1.

isolées; les cellules épithélioïdes deviennent plus petites et sont disposées d'une façon plus serrée à la périphérie; autour du foyer on voit une zone de leucocytes mononucléaires, qui se propagent dans le tissu environnant. Comme nous l'avons déjà dit, ces éléments se trouvent en rapport très étroit avec les vaisseaux. La meilleure preuve de ce rapport s'observe sur la cornée. La leucocytose mononucléaire dans cette membrane fait son apparition très tard. Dix-sept jours après l'infection, on voit au centre de la cornée une quantité de détritus des leucocytes polynucléaires et des cellules épithélioïdes; les éléments lymphoïdes manquent presque entièrement; à la périphérie de la cornée, là où les vaisseaux sanguins ont commencé à se développer, on voit ces éléments s'accumuler autour des vaisseaux et des groupements de cellules épithélioïdes. Dans le centre de la cornée la leucocytose mononucléaire se développe encore plus tard, quand la kératite vasculaire a atteint des proportions considérables. Alors, les vaisseaux de nouvelle formation dans le voisinage du foyer sont remplis de lymphocytes. De même, autour des tubercules rénaux entourés par une zone massive de leucocytes mononucléaires, on voit souvent de nombreux capillaires situés les uns parallèlement aux autres; de ces capillaires, ceux qui se trouvent plus intérieurement sont remplis de lymphocytes.

La leucocytose mononucléaire persiste pendant toutes les périodes ultérieures de l'existence du tubercule. Dans les stades les plus avancés on constatait l'augmentation du protoplasma de quelques leucocytes; dans quelques-uns de ces derniers on voyait l'apparition de deux, même de trois petits noyaux sans une augmentation notable du volume des éléments. En étudiant la structure du tubercule à cette époque, on trouve les formes intermédiaires entre les leucocytes mononucléaires et les cellules épithélioïdes, à ce point que celles-ci ressemblent à des lymphocytes hypertrophiés. C'est évidemment à cause de cette ressemblance que Hänsell[1], qui étudiait le tubercule principalement dans les stades avancés, est arrivé à

1. *Loc. cit.*

la conviction que les cellules épithélioïdes se formaient aux dépens de leucocytes mononucléaires.

Les noyaux des leucocytes mononucléaires présentent quelquefois le phénomène d'ébrèchement : ils deviennent ridés, recourbés; jamais nous n'en avons observé la vacuolisation.

Les grandes cellules que nous considérons comme de grands leucocytes mononucléaires se trouvent très rarement; ils apparaissent avec les lymphocytes après l'époque de formation des cellules épithélioïdes, ne subissent aucun changement notable et ne jouent aucun rôle dans la formation du tubercule.

En infiltrant d'une façon serrée la périphérie des foyers tuberculeux et en pénétrant dans les mailles de leur réticulum, les leucocytes mononucléaires donnent au tubercule une certaine ressemblance avec un ganglion lymphatique. Leur rôle est peut-être un rôle d'isolement : en entourant le tubercule, les leucocytes mononucléaires servent peut-être de filtre qui empêche la diffusion des produits tuberculeux spécifiques.

Sur les préparations d'encre de Chine la leucocytose mononucléaire s'observe aussi; elle n'est donc pas un phénomène spécifique propre à la tuberculose. Mais dans ce cas la leucocytose est très peu prononcée. On trouve les éléments lymphoïdes autour des vaisseaux près des foyers de l'infection et dans ces derniers, de même que dans le tissu de granulation. A cette époque le processus inflammatoire provoqué par le traumatisme se calme, et le développement de la cicatrisation commence. Dans le tissu conjonctif de nouvelle formation (ce qu'on observe avec le plus d'intensité dans la sclérotique, au niveau de la plaie) on voit de très grands éléments cellulaires remplis d'encre de Chine.

On voit que nous sommes conduits à des conclusions confirmant les recherches de Baumgarten. Les cellules épithé-

1. *Loc. cit.*

lioïdes se forment aux dépens des éléments fixes des tissus. Les leucocytes ne participent pas à leur formation, ni les formes polynucléaires, ni les lymphocytes, ni ces rares cellules à grand noyau et à contours arrondis, qu'on peut considérer comme de grands leucocytes mononucléaires et auxquels, sous la dénomination d' « éléments phagocytaires, c'est-à-dire de grands leucocytes mononucléaires », Metchnikoff[1] attribue, avec les cellules de provenance endothéliale, le rôle unique dans la formation du tubercule. Il nous paraît utile d'ajouter ici quelques mots à propos de la théorie de Metchnikoff sur la formation du tubercule. D'après la description du développement du tubercule que fait ce savant et qui a le caractère plutôt d'une critique des recherches de Baumgarten que d'un exposé de recherches originales, on voit difficilement aux dépens de quels éléments se forme le tubercule. « La participation des leucocytes dans la production du tubercule est un fait bien assuré, dit Metchnikoff, seulement ces leucocytes appartiennent à la catégorie des mononucléaires. » Parmi ceux-ci, les lymphocytes ne sont pas encore des phagocytes, mais « ils le deviennent bientôt, après s'être transformés en cellules épithélioïdes ». Comment cette transformation se fait-elle ? L'auteur ne l'indique pas.

Mais, continue le même auteur, ce ne sont pas exclusivement les leucocytes qui contribuent à la formation du tubercule. Les cellules étoilées de provenance endothéliale prennent part à la formation du tubercule hépatique ; le tubercule pulmonaire se forme aux dépens des cellules endothéliales des vaisseaux avec le concours de leucocytes.

Si ce n'est pas aux dépens de leucocytes seuls que le tubercule se forme, il faut formuler la loi de sa formation d'une manière générale. Cette formule la voici : « Le tubercule, dit Metchnikoff, est composé d'une réunion de *phagocytes d'origine mésodermique* qui affluent vers les endroits où se trouvent les bacilles. » Par conséquent, ce sont les éléments d'origine mésodermique *accourus* du dehors qui sont nécessaires pour la formation du tubercule.

Il est évident que, contrairement à sa propre formule, Metchnikoff, en ce qui concerne les cellules endothéliales,

admet la participation de phagocytes *fixes* à la formation du tubercule. En admettant le rôle des phagocytes fixes on voit combien la définition devient vague. En effet, ce ne sont pas les cellules endothéliales seules qui répondent à la définition des phagocytes d'origine mésodermique ; chaque cellule provenant du mésoderme et capable d'englober les corps étrangers rentre dans cette catégorie. Dans nos expériences les cellules fixes de tissu conjonctif, les éléments de la cornée, de la membrane chorioïde, enfin les cellules de l'épithélium rénal dont nous avons vu la faculté de renfermer les grains d'encre de Chine et les bacilles, pourraient être considérés au même titre comme étant des phagocytes d'origine mésodermique.

Ainsi interprétées nos observations auraient pu être mises d'accord avec la théorie de Metchnikoff malgré le manque de clarté de cette dernière, si nous n'avions pas vu des faits qui, comme ceux de Baumgarten, se trouvent en contradiction complète avec cette théorie. C'est la participation des éléments de provenance ectodermique, tels que les éléments de soutènement de la rétine, l'épithélium de la rétine, éléments qui peuvent aussi se transformer en cellules épithélioïdes et *ipso facto* devenir des phagocytes.

En nous servant de la dénomination de phagocytes et d'activité phagocytaire des cellules, nous ne faisons allusion qu'à leur propriété d'englober les corps étrangers. Cet englobement se lie-t-il à un acte de digestion intra-cellulaire, c'est là une question plus générale, encore contestée et qui sort des limites de notre travail.

Il nous reste à faire quelques remarques sur le tubercule envisagé dans son ensemble. La forme des foyers tuberculeux dépend des tissus dans lesquels ils se développent. Dans les tissus d'une consistance peu solide, comme l'iris, le rein, le tubercule prend la forme arrondie; dans les tissus résistants, tels que la cornée, la formation tuberculeuse se propage sous forme de groupement de cellules qui s'allongent dans la direction longitudinale en écartant les fibres de la membrane. La même chose s'observe dans la membrane chorioïde, où les groupes de cellules épithélioïdes, dont l'accroissance est em-

pêchée par la sclérotique, se développent dans la direction de la rétine. Les fibres du corps vitré empêchent aussi le développement globulaire du tubercule, qui y prend toujours une forme allongée. Le tubercule adulte présente (dans les tissus moins résistants) une sorte d'*incapsulation* qui le sépare des éléments environnants. Pour ce qui regarde cette incapsulation apparente nous ne pouvons qu'adhérer à la conclusion de Baumgarten, qui considère ce phénomène comme résultant du tassement des éléments périphériques du tubercule et des éléments environnants, causé par le développement du tubercule dans le sens centrifuge. Nous pouvons ajouter que l'incapsulation du tubercule ne s'observe ni dans la cornée, ni dans le cas du développement du tubercule dans l'espace sous-rétinien. Les capillaires oblitérés, qu'on voit à la périphérie du tubercule dans l'iris et surtout dans le rein, contribuent aussi à former cette cloison du tubercule qui le sépare des tissus environnants.

5. DÉGÉNÉRESCENCE DU TUBERCULE.
STADE DE LEUCOCYTOSE POLYNUCLÉAIRE SECONDAIRE.

Nous n'entrerons pas dans le détail des altérations dégénératives du tubercule, ces changements ayant été plusieurs fois l'objet d'études très soignées et répétées. Notre tâche consistait plutôt dans l'étude des premiers stades du développement du tubercule.

Les phénomènes de dégénérescence du tubercule commencent par la dissolution de sa partie centrale ; les noyaux des cellules épithélioïdes sont généralement ronds à cette époque, le protoplasma abondant, grossièrement granuleux, prend une coloration foncée par l'acide osmique.

En même temps apparaissent de nouveau les leucocytes polynucléaires ; on les voit entre les éléments du tubercule et à sa périphérie. Leur nombre n'atteint jamais les proportions de la période initiale. Ces éléments se détruisent avec les cellules épithélioïdes ; ainsi se forme au milieu du tubercule le foyer caséeux, qui présente une masse amorphe imprégnée par

des grains plus gros et pâles et par des débris de chromatine. Tous les éléments du tubercule, les cellules épithélioïdes, les leucocytes polynucléaires et les éléments lymphoïdes subissent la nécrose.

Le réticulum fait défaut dans la partie centrale du tubercule, qui subit la dégénérescence. Ce fait tient peut-être à la disparition de cette substance plasmique, dont la précipitation produit l'apparence des fibres réticulaires et témoigne ainsi de la pauvreté des parties centrales en matériel nutritif.

La grandeur du tubercule ne se trouve pas en rapport avec l'apparition de la dégénérescence caséeuse. Nous avons vu souvent, surtout chez les animaux injectés avec le détritus tuberculeux, de très petits tubercules, dont la dégénérescence caséeuse était très prononcée et envahissait tout le tubercule. L'afflux défectueux de matières nutritives joue un rôle important dans la production de ce phénomène, en affaiblissant la résistance des éléments du centre du tubercule; ces éléments se détruisent sous l'action des bacilles, qu'ils englobent; ainsi apparaît dans le centre du tubercule le détritus contenant les bacilles qui s'y multiplient. Alors se produit une sorte d'auto-infection du foyer tuberculeux; la destruction se propage vers la périphérie et envahit le tubercule dans sa totalité, de sorte qu'il se forme un foyer caséeux dans le tissu infiltré par les leucocytes mononucléaires. Dans nos expériences nous avons vu quelle intensité prenait le développement de la tuberculose et avec quelle rapidité survenaient ces phénomènes de dégénérescence dans le cas d'injection de détritus tuberculeux (quoique contenant très peu de bacilles). Ainsi le rôle prédominant dans la production de la dégénérescence caséeuse appartient, à notre avis, à l'action des produits toxiques des bacilles se cultivant dans les tissus altérés de l'organisme.

Au milieu des foyers caséeux les bacilles prolifèrent en abondance, surtout dans le cas d'infection par le détritus. Les bacilles se propagent dans le tissu environnant; ce tissu présente des altérations pathologiques; le protoplasma des cellules est souvent trouble, les noyaux se colorent faiblement, le tissu est infiltré par des éléments lymphoïdes, dont une grande partie présente aussi une moindre netteté dans les con-

tours des noyaux et dans la coloration. Ce tissu altéré, en toute évidence, subit directement la nécrose.

CELLULES GÉANTES

Historique; théories de la formation et de la fonction des cellules géantes. — Résultats de nos recherches; fréquence des cellules géantes; leur aspect; rapport avec les vaisseaux. — Mode de formation des cellules géantes. — Rôle de ces éléments.

L'origine et le rôle des cellules géantes constituent un point obscur dans la pathologie. Pour ce qui est de leur *origine*, les opinions des pathologistes sont partagées. Les uns considèrent les cellules géantes comme résultant de la fusion de cellules, les autres admettent qu'elles se forment par la prolifération des noyaux d'une seule cellule. Arnold[1], qui accepte ces deux modes de formation, mais de préférence celui par multiplication des noyaux par fragmentation indirecte, a émis l'opinion que, dans quelques cas, les apparences de cellules géantes ne seraient que des coupes des canaux avec leur revêtement altéré. Le même fait a été constaté déjà par Hering[2], par Cornil et Ranvier[3]; d'après ces derniers auteurs, l'oblitération des vaisseaux par de la fibrine serait constante dans la tuberculose, et le coagulum, qui englobe les éléments cellulaires, ressemblerait beaucoup aux cellules géantes. Dans son travail sur la tuberculose rénale Arnold[4] décrit les phénomènes suivants. Il a observé des canalicules dont l'épithélium devenait aplati, les cellules s'allongeaient, leur teinte se renforçait; dans la lumière on voyait apparaître une masse granuleuse, et les coupes transversales ou obliques de ces canalicules rappelaient plus ou moins les cellules géantes avec noyaux situés à la périphérie. Avant Arnold, Gaule[5] a émis l'idée que les cellules géantes dans les tubercules rénaux pouvaient se produire aux dépens de l'épithélium des canalicules.

1. *Ueb. Kerntheilung und vielkernige Zellen* (*Virch. Arch.* 98, 1884, p. 501).
2. *Studien üb. Tuberkulose*, 1873, p. 105.
3. *Manuel d'histologie pathologique*, 1884, p. 239.
4. *Ueb. Nierentuberkulose* (*Virch. Arch.*, 83, 1881, p. 289).
5. *Virch. Arch.*, 69.

Kraus [1] se prononce pour le mode de formation par fusion ; les cellules géantes se caractériseraient, d'après cet auteur, par l'irrégularité des contours, par la disposition atypique des noyaux et surtout par des vestiges de contours cellulaires dans l'intérieur des cellules géantes.

Ziegler [2] considère les cellules géantes comme se formant par prolifération des noyaux d'une seule cellule, mais avec assimilation du protoplasma des cellules environnantes. Les globules blancs participent à la formation des cellules géantes.

Pour Cornil [3], les cellules géantes semblent débuter dans les veines des organes (foie, rate) par une accumulation d'une substance granuleuse ou réfringente, qui se fond avec les cellules lymphatiques voisines ; ou bien par la prolifération par karyokinèse des cellules lymphatiques.

D'après les expériences de Baumgarten [4] et Marchand [5] les corps étrangers organiques comme les fibres végétatives de toute espèce, les fils de soie, surtout phéniqués, les poils de lapin, etc., sont capables de produire la formation de cellules géantes dans les tissus. Le bacille tuberculeux possède aussi une certaine force d'irritation qui peut provoquer le même phénomène ; pour cela, il est nécessaire que la quantité de bacilles et l'énergie de leur développement ne soient pas trop fortes ; dans le cas contraire, il se forme des cellules à 2 ou 3 noyaux tout au plus. Par conséquent, la formation des cellules géantes se trouverait en rapport inverse avec le nombre et l'énergie prolifératrice des bacilles.

Weigert [6] accepte cette hypothèse de Baumgarten que ce

1. *Beitr. z. Riesenzellenbildung in epith. Gewebe* (*Virch. Arch.* 95, 1884, p. 249).

2. *Exp. Untersuch. üb. d. Herkunft d. Tuberkelelemente. Würzb.* 1875, pp. 33 85, etc.

3. *Journ. des connaiss. méd. prat.*, n°s 4, 5, 6.

Une pareille provenance intravasculaire et intracanaliculaire des cellules géantes est acceptée aussi par M. Pilliet dans son récent mémoire sur la *Tuberculose expérimentale et spontanée du foie* (*Paris*, 1892) ; il considère les cellules géantes comme des productions intermédiaires entre celles de l'inflammation et de la dégénérescence (p. 101).

4. *Loc. cit.*

5. *Ueb. die Bildungsweise d. Risenzellen um Fremdkörper, etc.* (*Virch. Arch.*, 93, 1883, p. 518).

6. *Z. Theorie d. tuberk. Riesenzellen* (*Deutsche med. Wochenschr.*, 1885, p. 599).

serait plutôt le défaut d'irritation qui mènerait à la formation des cellules géantes; cette irritation serait suffisante pour provoquer la division des noyaux, mais non pas celle du protoplasma. D'après la théorie de ce savant, la cellule géante présenterait le phénomène de la nécrose partielle. La masse nécrotique, que Weigert compare aux substances coagulées, et qui est située souvent au centre de la cellule, fixe le protoplasma de la partie encore vivante et empêche la division de cette dernière. Les bacilles se trouvent d'abord dans la partie centrale; puis, au fur et à mesure de l'épuisement du terrain, ils se disposent de plus en plus vers la périphérie. Un pareil processus a été observé par Weigert dans les cellules épithélioïdes; seulement, dans ces dernières, l'irritation n'aboutit qu'à l'augmentation du volume de la cellule.

Metchnikoff[1] a étudié la formation des cellules géantes tuberculeuses chez les spermophiles et chez les lapins. Chez les premiers Metchnikoff a observé la formation de cellules géantes par division des noyaux d'après un type qu'il interprète dans le sens de la karyokinèse, mais qui rappelle beaucoup la fragmentation indirecte d'Arnold. Les cellules géantes se montraient en quantités dans les organes des spermophiles, qui ne présentaient pas de tubercules. Chez les lapins les cellules géantes se formeraient plutôt par la voie de fusion.

Les cellules géantes peuvent-elles revendiquer une fonction? C'est là un point encore en litige. Flemming[2] s'exprime sur ce point de la manière suivante : « Les cellules géantes sont plutôt des cellules anormalement agrandies, privées de fonction (*functionslose*), qui doivent leur origine aux conditions particulières d'échange dans les tissus où elles se trouvent. Personne n'a démontré aucune fonction des cellules géantes. »

D'après l'opinion de Metchnikoff[3] (soutenue plus tard par

1. *Ueb. die phagocytäre Rolle d. Tuberkelriesenzellen* (*Virch. Arch.*, 113, 1888, p. 63), et réponse à la critique de Weigert (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, p. 604).
2. *Ueb. Theilung u. Kernformen bei Leucocyten, etc.* (*Arch. f. mikrosk. Anatomie*, XXXVII, p. 249).
3. *Loc. cit.*

Stschastny[1]), les cellules géantes représentent un mode particulier et probablement le plus puissant de lutte de l'organisme contre les bacilles. Ce qui prouverait que ces éléments sont doués d'une vitalité extrême, c'est qu'ils sont mobiles, c'est-à-dire munis de pseudopodes; une autre preuve est qu'on y trouve des aspects, qu'on peut interpréter dans le sens de la prolifération des cellules par division directe. Les propriétés amiboïdes et la présence des corps étrangers dans les cellules géantes accuseraient leur rôle phagocytaire; les bacilles se trouvent quelquefois dans les vacuoles, qui sont considérées comme des vacuoles de digestion. Chez les spermophiles et chez les lapins les cellules géantes contiennent quelquefois des formations particulières, qui sont considérées comme moyens spéciaux d'isolement et de destruction des bacilles.

Nos observations ayant été faites dans un intervalle de temps variant entre 10 minutes et 57 jours après l'infection, nous ne pouvons juger de ce qui se passe dans les cellules géantes à des époques plus avancées. Leur apparition a été constatée du 10e au 33e jour après l'opération ; le maximum de leur abondance coïncide (chez les cobayes) à l'intervalle de 10 à 16 jours après l'opération. Nous les avons observées beaucoup plus fréquemment chez les cobayes que chez les lapins; ainsi sur 14 cobayes et 10 lapins, infectés par la même culture, nous avons observé les cellules géantes chez 6 cobayes et 2 lapins. Chez les cobayes les cellules géantes ont été trouvées dans la conjonctive bulbaire, ainsi que dans la cornée. Chez l'un des deux lapins les cellules géantes ont été trouvées dans l'iris, chez l'autre dans le corps vitré. Chez 2 cobayes on les a trouvées en petite quantité dans les reins.

Dans les cas — peu nombreux d'ailleurs — où l'injection a été faite avec le détritus, on n'a pas observé de cellules géantes.

La forme et la grandeur des cellules géantes variait consi-

1. *Ueb. Beziehungen der Tuberkelbac. zu den Zellen* (*Virch. Arch.*, CXV, p. 108).

dérablement. Cette variabilité étant trop grande, il est difficile de distribuer les cellules géantes en formes typiques Dans le rein nous avons vu quelques formations polynucléaires avec des contours nettement ronds et un grand nombre de noyaux distribués dans toute leur masse. Ces formations rappellent extrêmement celles qui sont décrites par Arnold comme provenant de l'épithélium des canalicules rénaux, où elles se forment en effet. Dans le corps vitré, ou, plus précisément, dans l'espace existant entre le corps vitré rétracté et refoulé en avant et la rétine, s'est trouvée une cellule géante, dont le côté dirigé vers la rétine était à contours très nets ; le côté opposé présentait des appendices protoplasmiques. (Fig. 2.) Les autres éléments géants ont une forme irrégulière, présentent des appendices et des embranchements qui se divisent quelquefois dans diverses directions. On voyait des cellules géantes, composées de deux et de plusieurs parties inégales, à noyaux ou sans noyaux, et les parties se réunissaient ensemble au moyen d'isthmes plus ou moins larges. Enfin, on voyait quelquefois dans les cellules géantes des traces de contours cellulaires. (Fig. 2 c.)

La richesse en noyaux y est bien variable et le nombre de noyaux varie entre 5 et 45. Les noyaux ont quelquefois la forme régulière, les contours nets et se colorent bien ; plus rarement ils sont irréguliers, recourbés en forme d'S ou de fer à cheval, et se colorent quelquefois très faiblement. Quelques-unes des cellules géantes présentent des figures ayant une certaine ressemblance avec les figures de la fragmentation directe des noyaux décrite par Arnold. Nous n'avons pas vu de karyokinèse dans nos cellules géantes. Quelquefois s'observaient des agglomérations de noyaux très nettement limités et colorés, sans que la moindre trace de contours cellulaires existât entre eux. Les bacilles se trouvaient, dans la plupart des cas, dans la partie privée de noyaux ; on n'y voyait pas d'altérations dégénératives. Dans le protoplasma des cellules géantes on voyait aussi des leucocytes polynucléaires et leur détritus dans des vacuoles claires.

Le protoplasma des cellules géantes aux stades précoces se distingue par un granulé très fin, qui ne devient bien

perceptible qu'en baissant l'appareil d'Abbe. On ne pouvait pas sûrement constater une différence dans la coloration de leur partie centrale et de leur périphérie. L'aspect du protoplasma des cellules géantes ressemble à celui des jeunes cellules épithélioïdes, de même qu'au contenu plasmique des vaisseaux, qui manifeste les mêmes fines granulations et les mêmes particularités de coloration.

Les cellules géantes ont-elles un rapport déterminé avec les vaisseaux? Pour répondre à cette question, il faut rappeler le fait que nous les avons trouvées souvent dans une membrane très riche en vaisseaux, comme la conjonctive bulbaire, et dans une membrane privée de vaisseaux, comme la cornée, et qu'elles étaient rares dans les organes vasculaires comme l'iris et le rein.

Dans les tubercules les cellules géantes occupaient tantôt une situation centrale, tantôt et même plus souvent, une situation variable, quelquefois à la périphérie d'un groupement de cellules épithélioïdes, où elles se trouvaient à l'état presque isolé, accompagnées par 2 ou 3 cellules épithélioïdes (cornée). (Fig. 4.)

Pour la solution du problème difficile du mode de formation des cellules géantes on peut relever les particularités suivantes. Quelquefois on rencontre dans les foyers tuberculeux des masses plasmiques sans noyaux dont l'aspect est absolument identique avec celui du protoplasma des cellules géantes; dans ces masses se trouvent des bacilles. Il faut rappeler le fait que nous avons vu déjà aux premiers stades du processus : c'est que les bacilles sont entourés par une masse homogène, peut-être par une masse albuminoïde coagulée. L'étude de cette masse plasmique nous a conduit à la conviction que les fibres du tissu conjonctif contribuent, en partie du moins, à sa formation; ces fibres se gonflent et, en s'imbibant d'exsudat plasmique, se transforment en une masse homogène, qui devient plus tard granuleuse et qui ne diffère presque pas du protoplasma des cellules géantes. (Fig. 7, f et f'.) Quelquefois on peut distinguer dans ce protoplasma ou dans les masses plasmiques sans noyaux des traces de structure fibrillaire. (Fig. 13.)

D'autre part nous avons vu la ressemblance que présente le protoplasma des cellules géantes avec le contenu plasmique des vaisseaux; la même ressemblance a été relevée avec les masses homogènes ou finement granuleuses, d'origine probablement exsudative, qui remplissent quelquefois les canalicules rénaux et englobent des bacilles, des leucocytes polynucléaires, des fragments de chromatine et des cellules épithéliales.

Pour comprendre comment ces masses plasmiques contribuent à la formation des cellules géantes, imaginons qu'une masse pareille, peut-être un exsudat plasmique coagulé autour des bacilles, se produise dans le voisinage de quelques cellules fixes ou de cellules épithélioïdes. Au moyen d'adhérence et d'imbibition les éléments épithélioïdes dont le protoplasma ne se distingue guère, aux stades précoces, de la masse plasmique et les cellules fixes se fusionnent avec cette masse. L'irritation produite par le corps étranger, par les bacilles dans notre cas, se traduit par un acte formatif et les noyaux inclus dans la masse commencent à proliférer. La division cellulaire évidemment n'aura pas lieu, car les noyaux de nouvelle formation sont englobés et maintenus par la masse plasmique. Selon la direction de la division des noyaux, la disposition des noyaux de nouvelle formation devient tantôt centrale, tantôt périphérique. (Fig. 7, 12.)

La forme des contours des cellules géantes s'explique par leurs rapports avec les éléments environnants. Tantôt la masse plasmique se transformant en cellule géante remplit la lumière d'un canal, tantôt elle comble l'espace compris entre des éléments cellulaires; si la cavité, remplie par la cellule géante, a des contours réguliers, ronds par exemple, la cellule géante sera aussi limitée nettement; si les contours de cette cavité présentent des anfractuosités et des enfoncements, la cellule géante en donnera une empreinte plus ou moins précise[1]. (Fig. 2.) Il est évident que dans le cas de désintégration moléculaire du tubercule, l'entourage de la cellule géante cessera de correspondre aux contours de cette dernière. (Fig. 9.)

1. On peut expliquer de cette manière les formes des cellules géantes qui paraissent se diviser. Voir les figures de ce mémoire.

Sous l'action des liquides fixateurs, la cellule géante se rétracte, se détache des éléments environnants et les parties ayant pénétré dans les intervalles de ces derniers prennent la forme d'appendices ramifiés; les fibres modifiées réticulaires et celles du tissu conjonctif, en se fusionnant avec la cellule géante, contribuent à la formation de ces appendices. Si on considère la cellule géante dans ses rapports avec les éléments environnants, on peut se rendre compte de ses connexions; tandis que si on se figure la cellule géante à l'état isolé, ces mêmes appendices peuvent suggérer l'idée erronée des pseudopodes d'une grande cellule amiboïde.

La masse plasmique se forme, semble-t-il, sous l'action irritante des bacilles ou de certains corps étrangers; mais comme cette formation n'a lieu, somme toute, que rarement, il est évident que des conditions spéciales sont nécessaires pour produire ce phénomène. L'irritation capable de provoquer la prolifération des noyaux (et qui est causée par les bacilles dans notre cas) constitue une condition nécessaire à la formation des cellules géantes, mais cette irritation ne doit pas dépasser une certaine limite. L'idée que l'intensité du développement des bacilles ne favorise pas la formation des cellules géantes nous paraît tout à fait plausible; nous nous basons surtout à cet égard sur les expériences avec le détritus. Nous avons aussi remarqué que si le nombre des bacilles dans la cellule géante n'est pas grand, ses noyaux sont très nettement dessinés; mais si ce nombre devient considérable, les noyaux deviennent ridés, échancrés. (Fig. 6, 3, aussi Fig. 8.)

Que les conditions de formation des cellules géantes soient très compliquées, c'est ce qu'on peut déjà induire du fait qu'une même culture donne des résultats différents chez les animaux de différente espèce et chez les divers individus d'une même espèce.

Le processsus de formation des cellules géantes n'est pas un processus de dégénération; ces éléments apparaissent à un stade relativement précoce; ils présentent le phénomène de prolifération des noyaux. Les altérations dégénératives peuvent s'ajouter plus tard; les changements dans la forme des noyaux s'y rapportent probablement. La nécrose partielle,

admise par Weigert, n'a rien d'invraisemblable, seulement nous ne sommes pas en mesure de nous prononcer sur ce phénomène, ayant étudié plutôt les stades initiaux.

Les figures suivantes de nos planches (pl. IX, X et XI) nous paraissent mettre en évidence les considérations qui viennent d'être exposées. La fig. 7 représente trois amas de masse plasmique (*m*, *m* et *mh*); les deux masses latérales sont très finement granuleuses, la masse centrale (*mh*) est plutôt homogène. Les masses sont séparées par des intervalles contenant des débris de leucocytes polynucléaires et se réunissent ensemble par des traînées d'une structure homogène, provenant probablement des fibres du tissu. Les masses contiennent des bacilles; dans les deux masses latérales on voit des cellules épithélioïdes (*e*, *é*) et des cellules fixes (*a*) englobées; le protoplasma de la cellule *e* dans la masse droite ne diffère presque pas de la masse qui l'englobe.

Sur la fig. 12 (pl. IX), on observe une petite masse finement granulée (*m*) contenant une vacuole (*v*) et réunie avec le protoplasma d'une cellule épithélioïde *e*. Les deux formations se ressemblent beaucoup et englobent des bacilles.

Sur la fig. 3 on voit la masse finement granuleuse *m* réunie au protoplasma de deux cellules géantes dont elle se distingue très peu; elle contient un noyau. La cellule épithélioïde *é* est réunie avec la cellule géante gauche; son protoplasma a un aspect identique au protoplasma de la cellule géante.

Sur la fig. 4 on voit une cellule géante et un amas plasmique; ces formations ne diffèrent que par la richesse en noyaux. En *h* on voit des fibres cornéennes gonflées.

La fig. 8 représente une grande masse albuminoïde contenant des bacilles, des grains de pigment, de petits globules colorés par la fuchsine et deux noyaux irréguliers. Si le nombre de noyaux était plus grand, rien n'empêcherait de considérer cette masse comme une cellule géante.

La fig. 3 représente une grande cellule géante très riche en noyaux dans la partie friable d'un tubercule rénal. On n'y trouva pas de bacilles. Une partie de cette cellule (f) révèle une structure fibrillaire.

III

PARTIE DOCUMENTAIRE

1. EFFETS DU TRAUMATISME; EXPÉRIENCES AVEC L'ENCRE DE CHINE

Nous exposerons d'abord les expériences de contrôle faites avec l'encre de Chine, afin de pouvoir ultérieurement, en étudiant les modifications produites dans l'œil et dans le rein par l'injection des bacilles tuberculeux, juger ce qui, dans les phénomènes pathologiques, doit être rapporté simplement à l'effet du traumatisme. Dans les expériences que nous allons relater, nous avons affaire avec la blessure du tissu, produite par l'aiguille et avec l'irritation provoquée dans ce tissu par les parcelles d'un corps étranger à l'état très divisé. Nous mettons en parallèle ce dernier effet avec l'action *mécanique* des corps des bacilles.

A. *Expériences sur l'œil.*

La chambre antérieure de l'œil (lapins de la 1re série), remplie d'une quantité considérable d'encre de Chine, s'éclaircissait déjà à la fin du premier jour; il n'y restait qu'une petite quantité d'encre de Chine, qu'on pouvait distinguer au fond de la chambre. Dans le courant du premier jour, on observait chez tous les lapins une légère hyperémie de l'œil qui durait chez quelques lapins pendant plusieurs jours, tandis que chez les autres elle disparaissait déjà le lendemain de l'injection.

10 *minutes* après l'injection. On trouve à l'intérieur des vaisseaux de la *conjonctive bulbaire* des leucocytes polynucléaires isolés.

Au centre de la *cornée* et dans la plaie perforante (plaie périphérique produite par l'injection de l'encre de Chine dans la chambre antérieure), l'encre de Chine se trouve à l'état libre, tantôt dans les canaux du suc (Recklinghausen), tantôt dans la blessure, et, sauf quelques grains d'exsudat, on ne trouve rien d'anormal à son voisinage.

En même temps apparaît dans la *chambre antérieure* une exsudation séro-fibrineuse; l'encre de Chine se dépose sur la surface antérieure de l'iris, et on en voit une quantité considérable s'accumuler dans les angles de la chambre.

Dans la blessure de la *sclérotique* et dans le *corps vitré*, on trouve beaucoup d'encre de Chine; dans le corps vitré, on aperçoit un fin réseau de fibrine; la membrane hyaloïde est un peu décollée de la rétine.

6 *heures* environ après l'opération, près des vaisseaux de la conjonctive, dans la blessure centrale et dans la blessure perforante périphérique de la *cornée*, ainsi que dans la plaie des membranes de l'œil quand on injectait dans le corps vitré, on voit une petite quantité de leucocytes polynucléaires. Dans la cornée, ces derniers se distribuent dans les couches périphériques de cette membrane et presque exclusivement dans la portion où la blessure perforante a lieu. Si l'encre de Chine, introduite dans l'épaisseur du centre de la cornée, a pénétré non seulement dans les couches superficielles, mais aussi dans les couches profondes, les leucocytes polynucléaires n'existent cependant que dans la couche superficielle.

Dans la *chambre antérieure*, il ne reste que peu d'encre de Chine qui s'est accumulée principalement aux angles de la chambre et dans l'espace de Fontana, où l'on voit un nombre considérable de leucocytes polynucléaires avec quelques leucocytes mononucléaires. Nous donnons cette dénomination à de petits éléments à noyau très net, bien colorable et dont la forme correspond à celle des éléments lymphoïdes.

Les mêmes leucocytes se trouvent sur la surface antérieure de l'*iris*, ainsi que dans le tissu et dans les vaisseaux de cette membrane; dans ces vaisseaux, les leucocytes mononucléaires prédominent. Dans le protoplasma des leucocytes polynucléaires, quelquefois dans les leucocytes mononucléaires et dans les cellules endothéliales, on voit des grains d'encre de Chine qui se trouvent aussi à l'état libre autour des vaisseaux de l'iris.

En même temps, on voyait beaucoup de particules d'encre de Chine dans le *corps vitré;* les grains de cette matière colorante se trouvent aussi autour des vaisseaux du nerf optique. Les leucocytes polynucléaires, chargés quelquefois de grains d'encre de Chine, ne se trouvent qu'à l'endroit blessé des membranes de l'œil en quantité peu considérable. Des cellules rondes[1] de différentes grandeurs, remplies d'encre de Chine, apparaissent dans le corps vitré, ainsi que dans la blessure, *douze heures* après le début de l'expérience.

Au bout du *premier jour*, les vaisseaux de la *conjonctive* bulbaire sont faiblement dilatés, et dans leur intérieur se trouvent tantôt une masse granuleuse, tantôt des globules rouges avec des leucocytes poly et mononucléaires isolés, dont une quantité considérable se voit en dehors des vaisseaux.

Dans la *cornée*, le nombre des leucocytes polynucléaires autour des parcelles d'encre de Chine a notablement augmenté.

1. Voir, plus loin, la tuberculose du corps vitré.

Le même phénomène se voit dans la *chambre antérieure*, où le nombre des cellules rondes chargées de matière colorante est peu considérable. A l'état libre, l'encre de Chine se trouve dans l'espace de Fontana. On voit dans la chambre antérieure beaucoup de grains d'exsudat et peu de fibrine.

Dans le tissu de l'*iris*, les leucocytes polynucléaires sont rares, ainsi que les leucocytes mononucléaires chargés d'encre de Chine; cette dernière s'est déposée çà et là dans le tissu et autour des vaisseaux à l'état libre.

Dans la conjonctive, autour de la plaie de la *sclérotique*, on trouve une quantité considérable de leucocytes mononucléaires avec de l'encre de Chine; dans la blessure même et dans la sclérotique, autour de la blessure, on trouve des leucocytes polynucléaires en une quantité prédominante.

Dans le *corps vitré*, on voit beaucoup de fibrine; les leucocytes polynucléaires sont disséminés partout, mais abondent surtout près de la portion ciliaire de la rétine, dans la région de la blessure perforante et dans la région du nerf optique; dans la portion inférieure du corps vitré, où la quantité d'encre de Chine est plus grande, les éléments polynucléaires se sont groupés en petits amas. Partout dans ces endroits, on trouve de grandes cellules rondes remplies d'encre de Chine. A l'intérieur des vaisseaux, on voit nombre de leucocytes mononucléaires. La membrane hyaloïde est faiblement décollée de la rétine presque dans toute son étendue.

Ce tableau change considérablement au bout de TROIS JOURS. Dans la *conjonctive* bulbaire, on trouve les éléments mononucléaires presque seuls. L'endothélium des vaisseaux est légèrement gonflé. Le protoplasma des cellules fixes du tissu conjonctif est trouble; leurs noyaux sont gonflés.

Au centre de la *cornée*, on voit peu de leucocytes polynucléaires autour des grains d'encre de Chine; leurs contours sont souvent difficiles à distinguer. L'encre de Chine se voit dans les canaux du suc; les cellules fixes du voisinage sont modifiées : leurs noyaux sont gonflés, mais gardent la forme ovale; le protoplasma est trouble, faiblement granuleux et contient souvent des grains de matière colorante. L'épithélium de la cornée à l'endroit correspondant à la piqûre a proliféré et a rempli le pertuis; dans le protoplasma des cellules épithéliales, on trouve des grains d'encre de Chine. La même chose s'observe dans la blessure perforante de la cornée, où l'épithélium proliféré, qui présente quelquefois des figures karyokinétiques, remplit la partie périphérique de la blessure.

Dans la *chambre antérieure*, la fibrine fait défaut presque entièrement; les grains d'exsudat sont peu nombreux et se placent près de l'endothélium de la membrane de Descemet; cet endothélium est gonflé et contient parfois des parcelles d'encre de Chine.

Des grains de matière colorante se voient dans l'endothélium de la surface antérieure de l'*iris*, dont les vaisseaux sont un peu dilatés et ont l'endothélium un peu gonflé.

Dans le *corps vitré*, on trouve le réseau de fibrine; les grandes cellules rondes et les leucocytes sont disséminés partout; leur nombre est plus grand dans la région de la portion ciliaire de la rétine et dans la partie postérieure de l'œil, près de la rétine.

6 *jours* après l'injection, la *conjonctive* bulbaire ne présente presque rien d'anormal.

Dans la *cornée*, l'encre de Chine se trouve en plus grande partie à l'état libre; on en voit aussi des grains dans le protoplasma des cellules fixes encore gonflées, ainsi que dans celui des cellules d'épithélium cornéen, proliféré aux endroits de lésion. La blessure perforante commence à se cicatriser.

Dans la *chambre antérieure*, les lésions sont à peu près les mêmes que les jours précédents, mais plus faiblement prononcés; les leucocytes mononucléaires manquent presque absolument.

La capsule antérieure du cristallin est déchirée; ses cellules épithéliales sont gonflées et contiennent de l'encre de Chine.

Dans le *corps vitré*, les lésions sont à peu près les mêmes que dans la chambre antérieure, mais le nombre de cellules rondes a diminué considérablement.

9 *jours* après l'opération, la blessure perforante de la cornée s'est cicatrisée; l'encre de Chine se trouve à l'état libre dans les canaux du suc, près de la cicatrice et au centre de la cornée.

Des grains et de petits amas de matière colorante se voient dans l'espace de Fontana et parmi les fibres du muscle ciliaire; par endroits, dans le tissu de l'iris et près de ses vaisseaux.

Dans la blessure perforante, à l'endroit de l'injection dans le *corps vitré*, on voit la formation du tissu conjonctif jeune, entre les fibres duquel se trouve l'encre de Chine à l'état libre ou englobé par de grandes cellules rondes. Dans le corps vitré, exsudat fibrineux; parfois les fibres du corps vitré sont très distinctes. L'encre de Chine se trouve partout à l'état libre, surtout dans la portion inférieure de l'œil, où ses grains et ses amas se déposent tantôt sur la surface intérieure de la membrane hyaloïde, tantôt entre cette dernière et la rétine, tantôt dans toutes les couches de cette dernière membrane. Dans la partie inférieure du corps vitré se trouvent encore de grandes cellules rondes isolées remplies d'encre de Chine, dont on voit aussi des parcelles dans l'épithélium de la portion ciliaire de la rétine et autour des vaisseaux du nerf optique.

Le même tableau microscopique s'observe dans l'œil du lapin 17 et 42 *jours* après l'injection, à une seule différence près, c'est que le corps vitré ne contient pas de cellules rondes.

Une préparation de l'œil, énucléé neuf jours après l'injection, a

présenté la particularité suivante : l'iris avait été blessé avec l'aiguille; dans cette blessure se trouve un grand amas de particules d'encre de Chine. Les cellules endothéliales recouvrant la surface antérieure de l'iris à l'endroit blessé sont remarquables par leur grandeur; leurs noyaux sont gonflés; le protoplasma tuméfié contient des grains d'encre de Chine et de pigment hématogène; la blessure est recouverte par des cellules pareilles. Une portion de la blessure est occupée par un amas d'encre de Chine, dont nous venons de parler, tandis que dans l'autre partie se trouve une masse finement granuleuse, à contours irréguliers, dans laquelle sont disposés en chaîne sept à huit grands noyaux absolument pareils aux noyaux des cellules endothéliales gonflées.

B. Expériences sur le rein.

L'injection d'encre de Chine dans le rein a pour résultat une hémorragie plus ou moins considérable dans cet organe. Les canalicules rénaux sont écartés par l'effusion du sang, qui pénètre dans les espaces intercanaliculaires, couvre une quantité d'éléments épithéliaux, dont on trouve un certain nombre détachés des canalicules. 30 *minutes* après l'injection, on trouve l'encre de Chine à l'état libre au milieu de l'hémorragie et surtout à sa périphérie, tantôt en gros amas, tantôt en fines parcelles. A la périphérie du foyer hémorragique, on aperçoit quelques leucocytes polynucléaires isolés. Les capillaires entourant le foyer sont remplis de sang et plus ou moins dilatés.

Le tableau pathologique ne change pas considérablement au bout de 60 *minutes*. A la périphérie de l'hémorragie on distingue plus nettement un fin réseau de fibrine. L'encre de Chine, toujours à l'état libre, se propage en fines parcelles entre les canalicules, dont elle dessine très distinctement les limites. La quantité de leucocytes polynucléaires reste insignifiante, on en trouve quelques-uns près des parcelles de l'encre de Chine. On voit aussi quelques leucocytes mononucléaires isolés.

Plus tard, le nombre de leucocytes polynucléaires augmente; on en trouve déjà de grandes quantités au bout de 3 *et de* 6 *heures*, dans l'intérieur des vaisseaux entourant l'endroit de la piqûre et dans le foyer hémorragique, surtout à la périphérie de ce dernier. Quelquefois ils s'appliquent très *étroitement* aux amas et aux parcelles d'encre de Chine, qui semblent être englobés par ces leucocytes; mais on trouve beaucoup plus de ces parcelles à l'état libre; d'autre part on voit très souvent les leucocytes s'accumuler aux endroits où il n'y a pas d'encre de Chine. En un mot, il n'existe nullement de rapport constant entre les leucocytes et les parcelles d'encre de Chine.

Le tableau microscopique ne présente pas de changements remarquables 12 *heures* après l'injection. Au bout d'UN JOUR, on distingue un fin réseau de fibrine à l'endroit de l'injection; les mailles de ce réseau

sont plus prononcées à la périphérie et les travées renferment des globules rouges altérés, des leucocytes polynucléaires et quelques leucocytes mononucléaires isolés. Le nombre des leucocytes polynucléaires est très grand ; ils forment des foyers autour de l'endroit de l'injection et se trouvent en abondance dans l'intérieur des vaisseaux et autour de ces derniers. Les épithéliums des canalicules dans le voisinage du foyer hémorragique sont souvent gonflés, troubles, et leurs noyaux prennent une forme moins régulière. Quelques-uns de ces canalicules sont gravement atteints; leur contenu est transformé en une masse granuleuse très fine dans laquelle sont compris des grains de chromatine, des leucocytes polynucléaires et quelques noyaux de cellules épithéliales. On voit beaucoup de globules rouges entre les canalicules. Les parcelles d'encre de Chine se trouvent surtout à la périphérie de l'endroit de l'injection et manifestent le même rapport inconstant avec les leucocytes polynucléaires.

3 *jours* après l'opération le réseau de fibrine s'observe d'une façon encore plus nette. Dans les travées de ce réseau, outre les leucocytes, on voit des cellules isolées dont la forme rappelle parfaitement les cellules épithéliales des canalicules; on voit aussi des cellules à noyaux ovalaires, pâles; beaucoup de ces cellules sont remplies d'encre de Chine. Le foyer d'infection et son entourage abondent en leucocytes polynucléaires, parmi lesquels on aperçoit des formes dégénératives; on voit aussi des leucocytes mononucléaires assez nombreux. Dans les cellules fixes du tissu connectif dans le voisinage de l'hémorragie, on trouve quelques figures de karyokinèse.

6 *jours* après l'injection le foyer d'hémorragie s'éclaircit. Des globules rouges plus ou moins modifiés sont compris dans les travées d'un très fin réseau fibrillaire, qu'on distingue le mieux à la périphérie. Dans le même réseau se sont implantées de nombreuses cellules à noyaux ovalaires, souvent allongés et un peu recourbés; beaucoup de ces cellules sont fusiformes, quelques-unes, plus riches en protoplasma, ressemblent parfaitement à des cellules épithélioïdes et sont munies quelquefois de prolongements protoplasmiques. Ces cellules contiennent beaucoup de grains d'encre de Chine. En outre, on y voit quelques leucocytes mononucléaires. A la périphérie, où les globules rouges ne couvrent pas les éléments du tissu, on voit les canalicules rénaux dont la lumière est oblitérée ou remplie par une masse presque homogène ou très finement granuleuse; les contours des cellules sont indistincts, les noyaux agglomérés en amas et souvent déformés (plissés, échancrés). On trouve aussi des coupes de canalicules, remplies d'une masse finement granuleuse et présentant des cellules épithéliales contenant des grains d'encre de Chine; on y voit enfin des débris de leucocytes polynucléaires. Ces derniers leucocytes sont très rares et se voient le plus souvent sous forme de détritus. Entre les canalicules on voit des cellules du tissu connectif en abondance; dans quelques capillaires l'endothé-

lium a proliféré : on en voit les noyaux accumulés par endroits et serrés les uns contre les autres. Il en est de même des cellules des capsules de Bowman situées dans le voisinage immédiat de l'endroit d'injection. L'encre de Chine se trouve presque exclusivement dans les cellules. On voit les leucocytes mononucléaires en nombre peu considérable dans les vaisseaux et autour de ces derniers.

Le dernier stade, que nous avons observé, était de 42 *jours* après l'injection. On distinguait à peine à l'œil nu l'endroit de la piqûre. A l'examen microscopique, on voyait le développement du tissu connectif jeune, dont les fibres entouraient un petit nombre de foyers. Ces foyers avaient l'aspect d'anciens canalicules rénaux et contenaient de grandes cellules d'apparence épithéliale aux noyaux ronds, remplies d'une grande quantité d'encre de Chine; les canalicules du voisinage n'avaient pas de lumière et les noyaux y étaient accumulés d'une façon très serrée. Autour des foyers siégeaient assez abondamment des leucocytes mononucléaires. Entre les fibres du tissu connectif se trouvaient des cellules renfermant souvent des grains d'encre de Chine et de pigment hématogène. Quelques-uns des capillaires du voisinage étaient remplis d'une masse homogène qui se colorait par l'éosine d'une façon intense.

2. TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

A. *Altérations macroscopiques.*

Les cobayes de la deuxième série ne présentaient, les premiers jours après l'inoculation, qu'une hyperémie modérée de la conjonctive palpébrale, qui se dissipait bientôt sur l'œil où l'inoculation avait été faite dans la cornée; ce n'est que plus tard que l'hyperémie réapparaissait avec plus d'intensité ; au bout d'une dizaine de jours on commençait à apercevoir aux endroits de l'inoculation dans la cornée de petites tuméfactions indistinctement circonscrites, accompagnées d'une kératite partielle, diffuse ou vasculaire. Sur l'œil inoculé dans la chambre antérieure se développait, dans certains cas, de la panophtalmite, de la kératite vasculaire et de petites saillies dans la cornée à l'endroit de la blessure infectée; dans d'autres cas une kératite vasculaire limitée à la région de la blessure.

Chez tous les cobayes de la septième série, inoculés avec du détritus tuberculeux dans la chambre antérieure (et en même temps dans le rein), la chambre antérieure commençait à se remplir de pus déjà au bout de trois jours; puis succédait une panophtalmite d'un développement rapide et les animaux périssaient avec un amaigrissement extrême. L'autopsie révélait une vaste et rapide propagation de l'affection tuberculeuse : le péritoine, la rate, les poumons, le foie étaient pleins de tubercules, le rein, dans lequel l'injection du caséum avait été faite,

formait avec les parties environnantes une masse volumineuse et solide; il était presque entièrement caséifié. Deux cobayes, qui n'avaient reçu le détritus que dans la chambre antérieure, ont péri au bout de 2 mois à 2 mois et demi par tuberculose généralisée.

Les lapins inoculés avec la culture de la tuberculose humaine présentaient une évolution du processus tuberculeux moins variable. Pendant les premiers jours qui suivaient l'infection l'aspect de la cornée n'offrait rien de particulier, à l'exception d'un trouble aux endroits de la piqûre. Plus tard, ce trouble augmentait; de petits nodules blanchâtres apparaissaient; ces nodules primitifs atteignaient chez quelques lapins déjà au bout de 12 à 14 jours la grandeur d'une tête d'épingle; autour de ces nodules et à certaine distance se formaient de très petits grains secondaires; en même temps les nodules primitifs s'exulcéraient souvent. Chez d'autres lapins le même tableau ne s'observait qu'au bout de 14 à 18 jours. Cette formation est toujours accompagnée d'une kératite diffuse au centre et vasculaire à la périphérie de la cornée.

La culture, introduite dans la chambre antérieure, y disparaissait déjà au bout du premier jour; on observait seulement de petits amas de cette culture sur la surface antérieure de l'iris et au fond de la chambre. Les jours suivants on apercevait encore moins de ces parcelles déposées; il n'en restait que les plus grosses, qui, au bout de quelques semaines, paraissaient s'enfoncer dans l'iris sous forme de points blanchâtres.

L'iris, particulièrement chez les lapins albinos, présentait pendant les premiers huit jours une légère hyperémie; durant la seconde semaine cette membrane commençait à se gonfler. Chez un lapin l'apparition des premiers tubercules a eu lieu déjà au bout de 12 jours, tandis que ce phénomène ne s'observait généralement qu'au bout de 14 à 18 jours. Cette différence peut être expliquée — dans le cas où l'on employait la même culture — par les variations de quantité de bacilles introduites, et, probablement, aussi par la réceptivité individuelle des animaux.

Chez deux lapins, inoculés dans la chambre antérieure avec ce détritus caséeux dont nous venons de parler, le processus inflammatoire était prononcé avec moins d'intensité que chez les cobayes infectés de même manière, mais beaucoup plus fort que chez les lapins inoculés avec la culture tuberculeuse.

Chez les trois lapins inoculés uniquement dans le corps vitré, il se forma à l'endroit de l'injection une petite saillie sous-conjonctivale et une hyperémie considérable de la conjonctive; pendant la seconde semaine apparut la tuméfaction de l'iris (et quelquefois un petit hypopion dans la chambre antérieure); au bout de trois semaines se développa la kératite vasculaire périphérique et apparurent des tubercules isolés sur l'iris; au début du second mois toute la membrane iris était couverte de tubercules et il n'y avait que la partie centrale de la cornée qui ne présentât pas de kératite vasculaire.

B. Étude microscopique.

I. TUBERCULOSE OCULAIRE.

Dans cette étude des altérations, que subissent les membranes et les milieux de l'œil dans la tuberculose expérimentale nous n'insisterons que sur les particularités qui avaient été moins étudiées par nos prédécesseurs, sur les lésions de la cornée et du corps vitré notamment.

1. Cornée.

Armanni[1] a démontré en 1872 qu'en inoculant dans la cornée par piqûre ou par scarification de la matière caséeuse, on provoquait un processus inflammatoire local sans tendance à la cicatrisation et une tuberculose généralisée dans la rate, le foie et le poumon.

Dans son étude expérimentale bien connue, Baumgarten[2] signale la présence de figures karyokinétiques dans les cellules fixes de la cornée; puis apparaissent des cellules de nouvelle formation d'aspect épithélioïde, mêlées à un grand nombre des éléments lymphoïdes; ces éléments apparaissent avant que les cellules épithélioïdes typiques se forment. On ne voyait pas de cellules géantes. Le même processus est obtenu d'une façon moins rapide, après infection de la chambre antérieure.

Nous passons maintenant à nos expériences[3].

30 *minutes après l'infection.* Les extrémités des fibres de la cornée lésées dans les plaies sont légèrement tuméfiées, et on voit des leucocytes polynucléaires isolés dans la lumière des vaisseaux de la conjonctive bulbaire, quelquefois en dehors des vaisseaux.

1 *heure après l'infection,* à peu près même état des plaies. Le nombre des leucocytes polynucléaires augmente dans la conjonctive, surtout à l'endroit correspondant à la plaie par perforation; de petites veines en sont quelquefois remplies, mais on en voit peu dans le tissu.

3 *heures après l'infection.* Les leucocytes polynucléaires émanant de la conjonctive bulbaire apparaissent en une traînée peu épaisse entre les couches périphériques de la cornée jusqu'à la plaie par perforation. L'endothélium des vaisseaux de la conjonctive bulbaire manifeste une légère tuméfaction.

1. *Sulla specificità e virulenza delle sostanze caseose e tubercolose* (*Estratto dal Movimento Medico-Chirurgico.* IV. 1872, p. 12).

2. *Loc. cit.*, p. 52, etc.

3. Il faut mentionner que l'infection de la cornée s'observait non seulement dans les cas d'inoculation directe, mais aussi après l'infection du corps vitré. C'est dans les parties périphériques de la cornée, ainsi que dans l'iris, que nous avons vu la tuberculose se développer dans ce cas.

On ne parvient pas, à ce moment, à déceler des bacilles dans les coupes.

6 *heures.* Les plaies sont en partie remplies d'épithélium cornéen proliféré, dont les noyaux présentent des figures karyokinétiques. Un petit nombre de leucocytes polynucléaires se sont accumulés dans la plaie centrale; ils remplissent presque toute la plaie par perforation; une partie de ces éléments sont altérés : les noyaux sont échancrés, présentent la vacuolisation, se colorent faiblement par l'hématoxyline. On trouve des bacilles isolés libres au milieu de leucocytes.

12 *heures.* Peu de changements remarquables. Les leucocytes dont le nombre n'a pas considérablement augmenté sont dispersés dans toute l'épaisseur de la portion lésée de la cornée; ils sont un peu plus abondants entre la plaie par perforation et le bord de la cornée. On observe dans la plaie perforante une masse homogène qui réunit les extrémités lésées des fibres. Les noyaux de quelques cellules fixes dans le voisinage immédiat des plaies sont tuméfiées.

24 *heures.* L'épithélium cornéen comble la plaie centrale presque entièrement et la plaie perforante en partie; il renferme de petits groupes de leucocytes polynucléaires. Le protoplasma des cellules épithéliales s'insinue dans les intervalles entre les bouts tuméfiés des fibres de la cornée; on voit quelquefois de petits groupes de ces cellules situés dans les canalicules du suc autour des points blessés. Ces canalicules sont dilatés autour de la plaie centrale; quelques-uns sont remplis de leucocytes, les autres contiennent des bacilles et des leucocytes polynucléaires isolés. Les fibres de la cornée à ce niveau deviennent plus claires et semblent subir une sorte de colliquation.

Les leucocytes polynucléaires remplissent les parties des plaies non envahies par l'épithélium proliféré; un grand nombre de leucocytes se trouve dans les canalicules du suc autour de la plaie centrale. Au milieu de ces leucocytes on trouve des bacilles isolés; on en trouve aussi dans les canalicules ne contenant pas de leucocytes et entre les fibres de la cornée.

Les noyaux des cellules fixes autour des endroits infectés sont tuméfiés, leur protoplasma se colore avec plus d'intensité. Un assez grand nombre de leucocytes poly- et mononucléaires existent dans le tissu de la conjonctive. Les cellules fixes de cette membrane sont en partie tuméfiées; les vaisseaux sont un peu dilatés, leur endothélium est tuméfié; dans l'intérieur des veines on voit une masse fine granuleuse, contenant des leucocytes.

3 *jours.* Dans la conjonctive, nombreux leucocytes poly- et mononucléaires en dehors des vaisseaux; les mononucléaires sont les plus nombreux. Les noyaux des cellules fixes sont tuméfiés; quelques-unes de ces cellules, dont le protoplasma a augmenté de volume, présentent l'aspect de jeunes cellules épithélioïdes; on n'y trouve pas de bacilles.

Les leucocytes mononucléaires sont petits, ont peu de protoplasma;

leurs noyaux sont ronds et se colorent d'une façon intense. Ces éléments existent aussi, par unités, dans la partie périphérique de la cornée, infiltrés entre les fibres.

Une grande accumulation de leucocytes polynucléaires et de leurs débris se trouve au centre de la cornée. Ces éléments s'insinuent entre les cellules de l'éphitélium cornéen. On voit, quoique peu nettement, parmi les leucocytes, les cellules du tissu de granulation.

Les cellules fixes cornéennes sont modifiées même à une distance considérable de l'endroit de l'infection. Leurs noyaux, d'une forme ovale, sont tüméfiés; le protoplasma a augmenté de volume, surtout celui des cellules situées près de la plaie centrale, et contient quelquefois des bacilles. Ces derniers se trouvent partout où on voit les leucocytes polynucléaires; il est difficile de déterminer le rapport des leucocytes avec les bacilles dans les foyers, où le nombre des leucocytes est considérable; dans les cas où les bacilles se trouvent entre les fibres cornéennes, on peut affirmer que les bacilles sont libres.

La partie marginale de la plaie perforante est recouverte par l'épithélium proliféré; la partie centrale contient un certain nombre de leucocytes polynucléaires, leurs débris et du tissu de granulation. Les bacilles y font défaut.

6 *jours*. Changement considérable du tableau microscopique. Dans la conjonctive, les leucocytes polynucléaires manquent presque complètement; ce n'est qu'en peu d'endroits qu'on en trouve les corps et les débris. Les cellules fixes cornéennes siégeant entre la conjonctive et la plaie par perforation sont tuméfiées, surtout près de cette dernière; leur protoplasma est trouble, il apparaît très distinctement; leurs noyaux ovalaires sont assez grands, tuméfiés, présentent souvent (près de la plaie) des figures karyokinétiques. La plaie par perforation est remplie par du tissu de granulation, dont quelques cellules, de forme arrondie avec un noyau gonflé, contiennent du pigment hématogène. Les leucocytes polynucléaires manquent entièrement dans ce tissu. Les leucocytes mononucléaires se trouvent plus souvent à la périphérie de la plaie, entre les fibres de la cornée, que dans la plaie elle-même. Pas de bacilles dans le tissu de granulation.

Entre les cellules de l'épithélium proliféré de la plaie centrale, on voit des leucocytes polynucléaires dont un grand nombre s'est accumulé au fond de la plaie. On y voit aussi des éléments du tissu de granulation, mais leur examen est difficile à cause de l'agglomération des leucocytes. Les mêmes leucocytes sont distribués dans toute l'épaisseur de la partie centrale de la cornée. On trouve des cellules épithéliales à une certaine distance de la plaie dans les canalicules dilatés; elles y ont été probablement entraînées par l'action mécanique de l'injection. En proliférant, elles ont entouré les foyers leucocytaires contenant les bacilles.

A la périphérie de la plaie centrale, le nombre de leucocytes est petit et n'empêche pas l'étude de son entourage. Immédiatement au-dessous

de l'épithélium cornéen, on voit les éléments de tissu de granulation; le protoplasma de quelques-uns de ces derniers est tuméfié, à peu près homogène et contient des fragments de leucocytes polynucléaires et des bacilles. Les noyaux, d'une forme ovoïde et quelquefois arrondie, sont gonflés. On trouve ici très rarement des leucocytes mononucléaires. Au niveau de la plaie centrale, entre les fibres de la cornée, on voit des formations cellulaires tantôt isolées, tantôt en groupes, qui ne diffèrent pas des éléments du tissu de granulation. Le protoplasma de ces cellules contient très souvent des bacilles et des grains de différente grandeur, qui ne sont évidemment que des fragments de noyaux des leucocytes polynucléaires (fig. 14).

L'étude des cellules fixes situées autour de la plaie et des éléments qui viennent d'être décrits démontre que leur protoplasma subit les mêmes modifications, quoique les bacilles ne s'y trouvent pas toujours. Ces cellules sont les jeunes éléments épithélioïdes formés aux dépens des éléments du tissu de granulation; les cellules fixes se transforment aussi en cellules épithélioïdes, ce que nous allons prouver par l'étude des foyers secondaires et tertiaires de dissémination bacillaire.

A partir de ce moment, on voit assez souvent, surtout chez le cobaye, des figures karyokinétiques dans les cellules fixes de la cornée ayant pour siège l'endroit infecté. Les bacilles commencent évidemment à proliférer; ils se voient facilement et en plus grande abondance dans les jeunes cellules épithélioïdes et en partie à l'état libre entre les fibres de la cornée.

Chez les cobayes, on voit quelquefois à la périphérie de la cornée des vaisseaux de nouvelle formation contenant des leucocytes mononucléaires; ces derniers se trouvent aussi en dehors des vaisseaux et en petit nombre dans la plaie par perforation près de jeunes cellules épithélioïdes; la leucocytose polynucléaire y est encore fortement prononcée.

9 *jours*. Le nombre des jeunes cellules épithélioïdes augmente dans les plaies. Sous l'épithélium et entre les cellules épithélioïdes (dans les plaies) se disposent des cellules fusiformes dont le protoplasma est considérablement tuméfié.

Les cellules fixes de la cornée siégeant dans le voisinage des cellules épithélioïdes se gonflent; dans leurs noyaux on trouve des figures karyokinétiques. Les bacilles se voient quelquefois dans ces cellules. Il n'y a que peu de leucocytes polynucléaires ou leurs débris à l'endroit de la plaie central; on ne les voit guère dans la plaie perforante, où se trouvent un petit nombre de leucocytes mononucléaires isolés.

Entre le 11e et le 14e jour, chez les *cobayes* on voit, dans la plaie perforante et dans la conjonctive, apparaître des cellules épithélioïdes assez typiques; elles ont quelquefois deux, trois noyaux et renferment des bacilles. L'accumulation considérable de leucocytes poly- et surtout mononucléaires empêche l'étude des rapports de ces éléments et du

tissu environnant. On observe chez ces animaux, déjà quinze jours après l'infection, la formation des cellules épithélioïdes typiques et même des véritables cellules géantes à noyaux très nombreux. On trouve beaucoup de bacilles, surtout dans la conjonctive, en partie englobés par les cellules épithélioïdes, mais aussi en dehors de ces dernières dans l'épaisseur des fibres gonflées de la cornée et au milieu d'une masse amorphe. La leucocytose poly-et mononucléaire est faiblement prononcée.

Nous avons examiné 17-20 *jours* après l'infection trois yeux de lapins inoculés avec différentes cultures. Dans un cas (infection par la même culture que dans les cas décrits ci-dessus), 17 jours après l'inoculation, on trouve dans la plaie par perforation des cellules épithélioïdes assez typiques et contenant les bacilles; entre elles, beaucoup de détritus de leucocytes polynucléaires; on voit aussi quelques leucocytes mononucléaires isolés, surtout à la périphérie de la cornée où les vaisseaux commencent à se développer.

Les deux autres yeux n'ont été infectés qu'au centre de la cornée. Dans tous ces trois cas, un assez grand nombre de cellules épithélioïdes se sont formées au centre de la cornée; leurs noyaux sont tuméfiés, pauvres en chromatine, de forme arrondie, ovale, quelquefois avec des rétrécissements au milieu et en forme de croissant; le protoplasma est faiblement granuleux et contient presque toujours des bacilles. Une grande accumulation de leucocytes polynucléaires et de leurs débris empêche une étude plus détaillée de la forme des cellules épithélioïdes.

Pour faire cette étude dans de meilleures conditions, nous nous sommes adressé aux foyers secondaires de dissémination, qui sont presque libres de leucocytes polynucléaires. La fig. 15, qui ne présente que la partie périphérique d'un de ces foyers, montre que la forme des cellules épithélioïdes varie beaucoup. Ces cellules sont munies quelquefois d'un ou de deux appendices; entre les cellules on voit des fibrilles très fines, qui se ramifient et qui naissent des fibrilles cornéennes entourant le foyer. Les cellules fixes, situées à la périphérie du foyer, sont tuméfiées et se distinguent des cellules épithéloïdes par leur protoplasma d'une coloration plus foncée, à peu près homogène et par leur aspect fusiforme. Mais, aussitôt que ces cellules commencent à s'arrondir et que le protoplasma devient plus granuleux, on ne peut plus distinguer ces cellules fixes (*f*) des cellules épithélioïdes (*g*). On peut ainsi poursuivre très facilement toutes les formes intermédiaires entre les cellules fixes et épithélioïdes. Les bacilles se voient dans le protoplasma des cellules épithélioïdes, entre les fibres de la cornée, par exemple près d'une cellule fixe tuméfiée (*a*), quelquefois dans une cellule en voie de division (*c*); on en trouve quelquefois (*b*) un assez grand nombre dans les canalicules renfermés dans une masse homogène.

La formation des foyers tertiaires se fait probablement de la manière suivante : quand un bacille pénètre par la voie lymphatique et

se tient au contact d'une cellule fixe, le protoplasma de cette dernière se tuméfie, englobe le bacille, et le processus de division et de formation des jeunes cellules épithélioïdes se développe (fig. 16).

Chez les cobayes, la forme ovale des noyaux tuméfiés des cellules fixes se conserve très longtemps (33 jours); il en résulte que ces dernières se distinguent très nettement des leucocytes.

Dans l'évolution ultérieure du processus tuberculeux dans la cornée des lapins, le nombre de cellules épithélioïdes augmente, tandis que les leucocytes polynucléaires et leur détritus disparaissent; on observe la formation de nouveaux vaisseaux (kératite vasculaire) dans toute l'épaisseur de la membrane. Les leucocytes mononucléaires apparaissent maintenant en nombre de plus en plus considérable dans la plaie perforante. Au fur et à mesure du développement des vaisseaux, ces leucocytes apparaissent aussi au centre de la cornée (42 jours). Ils se disposent en zones assez épaisses autour des groupes de cellules épithélioïdes, près des vaisseaux, qu'ils remplissent quelquefois; ils sont aussi dispersés parmi les cellules épithélioïdes.

Au *commencement du deuxième mois* après l'infection, on voit beaucoup de cellules épithélioïdes dans la cornée, elles se distribuent en groupes plus ou moins considérables, n'ayant pas la forme de foyers ronds circonscrits. Les grands groupes se trouvent aux endroits de l'infection primitive : ainsi, par exemple, au quarante-deuxième jour, presque toute l'épaisseur de la partie centrale de la cornée est occupée par un groupe de cellules épithélioïdes qui pénètre entre les fibrilles cornéennes en se rétrécissant sur les bords. A la partie antérieure, il forme une proéminence recouverte par une fine couche d'épithélium, qui présente les figures karyokinétiques en abondance. Autour de ces groupes se placent les foyers secondaires et tertiaires moins grands et séparés les uns des autres par de fins faisceaux des fibres cornéennes.

Dans ces stades plus avancés, les cellules épithélioïdes deviennent un peu plus grandes, leur forme est variable. Au centre des groupes, les cellules sont plus rondes. Les noyaux de ces cellules (surtout chez les lapins) deviennent le plus souvent ronds; ceux des cellules situées à la périphérie sont plutôt allongés, en forme de fer à cheval, rétrécis au milieu; quelquefois on y trouve des figures karyokinétiques. Le protoplasma est modifié; il est devenu granuleux, acquiert une teinte foncée et se colore mal par l'éosine, surtout dans les couches extérieures ayant subi l'action plus forte de l'acide osmique. Les bacilles ne se trouvent pas dans toutes les cellules épithélioïdes, et même nous avons vu des agglomérations considérables de bacilles situées dans la partie centrale d'un semblable groupe, interposées entre les cellules.

Entre les cellules épithélioïdes se dessine distinctement un réseau de fibrilles dans les nœuds duquel se trouvent souvent des leucocytes mononucléaires, ce qui donne l'illusion d'un tissu réticulé. Les fibrilles de ce réseau sont fines, claires, se ramifient souvent; elles s'épaissis-

sent par endroits; quelquefois on voit des parcelles de fibrilles cornéennes gonflées et irrégulièrement dessinées. En étudiant ce réticulum entre les cellules épithélioïdes situées à la périphérie d'un groupe cellulaire tuberculeux, on voit que d'une part les fibrilles du réticulum se continuent avec les fibres de la cornée; que, d'autre part, cette réunion peut faire défaut. Les leucocytes mononucléaires sont modifiés: leur protoplasma se dessine très distinctement et les noyaux sont agrandis.

Entre le 42e et le 53e jour, même quelquefois plus tôt, on observe dans ces groupes des cellules épithélioïdes, au niveau de la partie centrale de la cornée, le phénomène suivant: on voit de petits tubercules d'une forme arrondie dont les cellules centrales sont désagrégées. Entre elles on voit de petites accumulations de masse caséeuse, contenant des bacilles; autour de ces foyers se voient des leucocytes polynucléaires. Ce sont évidemment des foyers de dégénérescence caséeuse.

Nous n'avons jamais vu dans la cornée des lapins de cellules géantes, bien qu'on y puisse trouver dans les stades avancés les cellules épithélioïdes à 2 et 4 noyaux.

2. Chambre antérieure et Iris.

L'étude des lésions tuberculeuses de l'iris constitue la partie la plus détaillée des recherches de Baumgarten. Il a démontré que les cellules épithélioïdes du tubercule iridien se forment aux dépens des cellules fixes de cette membrane; quelques leucocytes, qui se trouvent dans le tubercule naissant, ne présentent ni division des noyaux, ni augmentation du protoplasma; au contraire, ils se rétractent et se détruisent. Dans les cellules fixes en voie de division par karyokinèse, Baumgarten découvrait souvent un ou deux bacilles; les bacilles se trouvaient aussi dans le tissu connectif du voisinage. Les cellules géantes ne s'observaient pas dans le tubercule iridien produit par l'introduction de masses tuberculeuses dans la chambre antérieure des lapins.

Dans la description des phénomènes ayant lieu dans la chambre antérieure et dans l'iris après l'introduction de la culture tuberculeuse dans la chambre antérieure, nous nous servirons principalement de la même (Ire) série de lapins qui nous a servi pour l'étude de la cornée en complétant le résultat des autres séries d'expériences.

10 *minutes* après l'introduction de la culture de la tuberculose humaine dans la chambre antérieure, on y voit apparaître une exsudation séro-fibrineuse; 3 *heures* après, un petit nombre de leucocytes polynucléaires se disposent à la surface antérieure de la partie pupillaire de l'iris; les mêmes éléments ne se voient que par endroits dans le tissu de l'iris ainsi que dans les vaisseaux hyperémiés de cette membrane.

On n'a pas découvert les bacilles sur les préparations appartenant aux cas d'une demi-heure et d'une heure. Sur celles de 3 *heures* ils se trouvent entourés d'une petite quantité de masse homogène au milieu d'un réseau de fibrine. La partie périphérique de cette masse est munie de prolongements, qui s'insinuent dans les travées du réseau fibrineux. Cette masse contient quelquefois 2 ou 3 leucocytes polynucléaires, et sur les préparations colorées avec la safranine et le violet de gentiane elle est foncée (probablement à cause de l'action d'acide osmique); après la coloration à l'hématoxyline-Ziehl elle acquiert une teinte rose.

6 *heures* après le début de l'expérience, on observait dans la chambre antérieure et dans l'iris les mêmes phénomènes; le nombre de leucocytes polynucléaires n'a pas notablement augmenté; on n'a trouvé ni de bacilles, ni de masse albuminoïde.

Les modifications observées 12 *heures* après l'infection sont les suivantes. La membrane iris, n'ayant pas subi de lésion, s'applique à la plaie par perforation de la cornée; cette partie de l'iris est imbibée dans les couches périphériques par une masse homogène. Dans les sinus entre la cornée et l'iris au voisinage de la plaie de la première ainsi que dans l'angle correspondant de la chambre antérieure, on voit une grande accumulation de leucocytes polynucléaires entre lesquels se trouvent de petites parcelles de culture à l'état libre. Près de la surface antérieure de la même portion de l'iris et dans la région de la pupille on voit dans un réseau de fibrine des groupes de leucocytes polynucléaires; ces groupes, dont la grandeur varie, contiennent souvent des bacilles. On ne voit de la masse homogène albuminoïde qu'autour de ces petits groupes. Une partie des leucocytes polynucléaires accuse les phénomènes de dégénérescence. Dans le reste de la chambre antérieure on voit peu de leucocytes polynucléaires et quelques leucocytes mononucléaires; les noyaux de quelques-uns de ces derniers sont pâles, échancrés. Outre ces éléments, on observe encore des cellules rondes plus grandes que les leucocytes mononucléaires; leurs noyaux sont grands, souvent pâles, échancrés, allongés, ou recourbés quelquefois en forme de fer à cheval; le protoplasma, qui se colore mal, contient des grains de pigment.

A cette époque l'iris ne présente pas de changements particuliers; dans son tissu se voient des leucocytes polynucléaires isolés qui siègent avec les leucocytes mononucléaires dans la lumière des vaisseaux; l'endothélium de quelques vaisseaux est un peu gonflé.

Après 24 *heures*, les leucocytes polynucléaires s'accumulent en nombre considérable dans les angles de la chambre antérieure et même dans l'espace de Fontana; un grand amas de ces éléments se trouve dans la région pupillaire près de la capsule du cristallin. Les autres phénomènes gardent le même caractère qu'au stade précédent, seulement la masse albuminoïde dans les foyers leucocytaires conte-

nant les bacilles a considérablement augmenté (fig. I, planche I). Des foyers leucocytaires siègent quelquefois sur la surface antérieure de l'iris et ont l'apparence de s'y insinuer; les cellules fixes de l'iris sont gonflées autour de ces foyers.

Le tissu de l'iris est presque libre de leucocytes polynucléaires. C'est à cette époque que nous avons trouvé pour la première fois des bacilles isolés libres entre les fibres iridiennes. Les vaisseaux de l'iris sont dilatés, leur endothélium est gonflé. Par endroits les noyaux des cellules fixes présentent une tuméfaction peu considérable.

3 *jours* après l'infection, le nombre et la disposition des leucocytes polynucléaires dans la chambre antérieure sont à peu près les mêmes, mais la plupart de ces éléments ont subi les phénomènes de destruction, surtout dans les foyers bacillaires entourés par ladite masse albuminoïde; dans cette dernière se sont formées des vacuoles contenant des noyaux leucocytaires retractés très faiblement colorés.

Dans d'autres endroits de la chambre antérieure, les leucocytes polynucléaires siègent surtout près de la membrane de Descemet; leurs noyaux sont plus ou moins modifiés. Parmi ces éléments on voit des éléments lymphoïdes isolés et souvent des grandes cellules rondes, dont les noyaux sont assez grands et présentent les formes décrites ci-dessus; le protoplasma de ces cellules est très prononcé et contient des grains de pigment, de chromatine, de petits globules fortement colorés par la fuchsine, des noyaux des leucocytes polynucléaires détruits et quelquefois des leucocytes entiers.

Les cellules endothéliales de la membrane de Descemet sont gonflées dans la région de la plaie perforante de la cornée; elles contiennent souvent des grains de chromatine. Dans les foyers bacillaires on voit quelquefois les noyaux des grandes cellules rondes renfermées dans la masse albuminoïde, mais leur protoplasma ne se distingue pas nettement.

La leucocytose fait défaut presque complètement dans le tissu de l'iris. Les vaisseaux sont dilatés et en partie remplis de sang; leur endothélium est gonflé et présente quelquefois des figures karyokinétiques. On voit très rarement les bacilles à l'état libre. Nous avons vu un amas de masse albuminoïde homogène contenant 5-6 bacilles; cet amas, entouré de quelques leucocytes polynucléaires et de cellules fixes gonflées, se trouvait dans les couches périphériques, près des cellules pigmentées.

Au bout de 6 *jours*, les grandes cellules rondes et la fibrine font défaut presque totalement dans la chambre antérieure; le nombre de leucocytes polynucléaires est très restreint; on ne voit pas de foyers bacillaires ni de masse albuminoïde les entourant.

Dans l'iris les phénomènes décrits persistent; seulement on voit quelques figures karyokinétiques dans les cellules fixes.

9 *jours* après l'infection on trouve dans la chambre antérieure un petit nombre de leucocytes mononucléaires, parmi lesquels se voient

de grandes cellules rondes et des leucocytes polynucléaires ; ces derniers siègent encore dans les angles de la chambre antérieure et dans l'espace de Fontana. Les autres phénomènes restent les mêmes.

L'iris est un peu atteint par l'aiguille de la seringue. La portion postérieure de la portion lésée de l'iris est considérablement infiltrée par les leucocytes poly- et mononucléaires, parmi lesquels on voit déjà des cellules épithélioïdes. Aux endroits de l'iris où les leucocytes polynucléaires font défaut, on peut trouver 3-4 cellules épithélioïdes et autour d'elles quelques leucocytes mononucléaires. Les noyaux de cellules épithélioïdes sont pâles, grands, tuméfiés, d'une forme ovale ou en 8, tandis que les noyaux des leucocytes sont petits, ronds, quelquefois échancrés et se colorent bien ; leur protoplasma est très peu prononcé. La forme des cellules épithélioïdes est ovalaire, allongée ; elles sont munies d'appendices et se distinguent très peu des cellules fixes gonflées de l'iris, surtout quand leur noyau conserve encore la forme ovale. La provenance des cellules épithélioïdes aux dépens des cellules fixes de l'iris, démontrée déjà par Baumgarten, se confirme encore mieux par l'étude de la formation des tubercules secondaires et pigmentés de l'iris dans les cas où cette membrane n'avait pas été blessée.

Ainsi chez un lapin (inoculé avec une autre culture) sacrifié 15 *jours* après l'opération, on voyait dans l'iris des tubercules déjà formés; au milieu d'un de ces derniers, se trouvait une grande cellule géante à 7 noyaux contenant 6 bacilles dans son protoplasma ; le tubercule est entouré d'un grand nombre de leucocytes mononucléaires. Dans les couches postérieures de cette membrane, près du stratum pigmentosum, siège un petit groupement de cellules épithélioïdes, et autour d'elles les cellules fixes de l'iris prêtes à se transformer en cellules épithélioïdes. On voit quelques leucocytes autour de ce petit tubercule secondaire (fig. 17). L'épithélium du stratum pigmentosum prolifère çà et là, et ses cellules se transforment en cellules épithélioïdes contenant des grains de pigment. Ainsi se forme un tubercule pigmenté. On trouve de pareils tubercules pigmentés, assez fortement développés là où la couche qui sépare le tubercule de la chambre postérieure fait défaut, et les éléments épithélioïdes du tubercule pénètrent dans la chambre.

Chez un lapin sacrifié 17 *jours* après l'infection, on voit dans les couches superficielles de la portion pupillaire de l'iris un petit tubercule composé de cellules épithélioïdes pigmentées ; on trouve plusieurs tubercules pareils, mais moins grands, situés immédiatement sous l'en dothélium de l'iris et s'avançant légèrement dans la chambre antérieure. Autour de ces tubercules se voient des cellules pigmentées ramifiées ; en outre, on voit dans les couches moyennes de l'iris un petit tubercule pigmenté limité aussi par des cellules pigmentées (fig. 18). Dans les cellules épithélioïdes moins riches en grains de pigment, on parvient à découvrir des bacilles. Dans ces deux cas, on trouve assez souvent les figures karyokinétiques dans les cellules fixes de l'iris.

Dans les stades plus avancés, nous avons vu des tubercules formés aux dépens de l'endothélium de la membrane de Descemet, et chez un cobaye nous avons observé un bacille englobé dans une cellule endothéliale tuméfiée de la surface antérieure de l'iris.

Les cellules épithélioïdes du tubercule peuvent donc se former aux dépens des cellules fixes pigmentées de l'iris ainsi que de l'épithélium du stratum pigmentosum de cette membrane et de l'endothélium de la membrane de Descemet.

Un exposé du développement ultérieur du tubercule devient inutile, parce qu'il nous faudrait répéter dans ce cas presque tout ce que nous avons dit à propos de la cornée. De plus, il serait difficile d'ajouter quelque chose à la description détaillée de la tuberculose iridienne faite par Baumgarten. Nous nous bornerons à signaler quelques particularités que nous avons observées à l'examen microscopique du développement du processus tuberculeux chez nos animaux d'expériences.

Chez les cobayes, le processus est prononcé d'une façon beaucoup plus intense que chez les lapins inoculés avec la même culture. L'apparition des cellules épithélioïdes typiques chez les premiers devance de 4-5 jours leur apparition chez les derniers.

L'infiltration leucocytaire intense et l'abondance de cellules pigmentées empêchent l'étude de la formation des cellules épithélioïdes dans l'iris des cobayes; les cellules géantes ne s'y observaient pas. Chez un cobaye, le cristallin a été détruit et luxé en arrière; l'iris était fortement infiltré par des leucocytes poly- et mononucléaires; la chambre antérieure et surtout la chambre postérieure étaient remplies de ces derniers; dans la chambre postérieure, on voyait des figures karyokinétiques dans les leucocytes mononucléaires. Chez quelques-uns des cobayes inoculés dans la chambre antérieure, la membrane iris resta non infectée, probablement parce que les bacilles avaient été éloignés de la chambre antérieure par l'humeur aqueuse écoulée et ne s'étaient retenus que dans la plaie cornéenne, où le développement des cellules épithélioïdes a eu lieu.

Chez les lapins inoculés avec la même culture que les cobayes (2e série d'expériences) le développement de la tuberculose s'est produit d'une façon plus rapide que chez les lapins de la première série.

Le développement de la tuberculose prenait une intensité extrême après l'introduction dans la chambre antérieure des lapins du détritus tuberculeux ganglionnaire. Après 46 jours, tous les tubercules étaient caséifiés presque en totalité; le détritus caséeux contenait une quantité de bacilles telle que nous ne l'avons jamais observée chez les lapins infectés avec les cultures. Les cellules fixes entre les tubercules caséifiés étaient nécrotisées; c'est près de la racine de cette membrane qu'on a pu découvrir un petit tubercule n'ayant pas subi la transformation caséeuse. Les cellules fixes font défaut presque absolument; à leur place on ne trouve que des cellules épithélioïdes souvent remplies de grains de pigment.

3. Corps vitré.

La réaction à l'infection tuberculeuse manifestée par le corps vitré présente quelques particularités. La leucocytose polynucléaire débute dans la partie du corps vitré qui correspond à la plaie des membranes de l'œil. Au bout d'*un jour*, les leucocytes polynucléaires sont déjà dispersés dans toute l'étendue du corps vitré; on les voit même derrière le cristallin. Dès ce moment, on voit aussi un nombre considérable de grands éléments, nettement ronds ou d'une forme irrégulièrement ovale, avec un grand noyau rond, quelquefois légèrement recourbé. Ces éléments se distribuent près des amas de culture adhérents à la surface antérieure de la rétine, de même que, çà et là, sur la membrane hyaloïde. Les mêmes cellules isolées suivent les fibres du corps vitré à partir de la plaie. En outre, mais très rarement, on aperçoit quelques lymphocytes isolés.

Au bout de 3 *jours*, on voit dans la plaie commencer la formation du tissu de granulation (cellules épithélioïdes).

6 *jours* après l'infection, le nombre des éléments lymphoïdes a augmenté; on en trouve beaucoup dans l'adventice et dans l'intérieur des vaisseaux du nerf optique; on les voit aussi dans l'intérieur du corps vitré. Dans la partie postérieure de l'œil et surtout dans la région de la portion ciliaire de la rétine, on voit un grand nombre d'éléments ronds, dont quelques-uns se distinguent par le développement considérable du protoplasma contenant des vacuoles. Les mêmes éléments siègent en petits groupes sur la membrane hyaloïde. Les bacilles se trouvent tantôt derrière la capsule du cristallin, tantôt au milieu du corps vitré, tantôt dans la partie de ce dernier correspondant à la plaie des membranes de l'œil; dans tous ces endroits, on peut trouver les bacilles à l'état libre, ou bien englobés dans le protoplasma de quelques cellules arrondies, à noyaux pâles, ronds ou ovoïdes. Partout on voit autour des bacilles beaucoup de détritus polynucléaire. Les foyers bacillaires ne contiennent que peu d'éléments lymphocytaires.

9 *jours* après l'infection, on observe quelques groupes de bacilles entourés par un réseau de fibrine; les leucocytes y manquent presque totalement. Le nombre d'éléments lymphoïdes, du reste peu considérable, semble augmenter un peu; ce nombre est beaucoup inférieur à celui qu'on observe dans les tissus vasculaires. Ces éléments se distribuent principalement dans la région des vaisseaux du nerf optique. Les éléments cellulaires des foyers bacillaires ont acquis, dans la région de la plaie seulement, un caractère épithélioïde assez prononcé. Les éléments ronds gardent la même disposition; dans la région de la portion ciliaire de la rétine, ils contiennent des grains de pigment[1].

1. Des phénomènes analogues s'observaient aussi dans la chambre antérieure de l'œil.

En même temps des cellules fusiformes de nouvelle formation pénètrent de la plaie de perforation dans le corps vitré, où elles se disposent en partie sur la surface antérieure de la rétine autour de la plaie, ou bien se dirigeant vers la surface postérieure du cristallin, en se réunissant aux foyers composés de détritus abondant des leucocytes polynucléaires et des cellules épithélioïdes renfermant des bacilles. Les bacilles se trouvent aussi à l'état libre. Quelques-uns de ces foyers sont entourés par une masse homogène albuminoïde. De grandes cellules rondes, qui se voient près des foyers, contiennent quelquefois des bacilles : ces cellules ont toujours de deux à cinq noyaux faiblement colorés dont la grandeur varie; les plus grands sont aussi volumineux que les noyaux des lymphocytes; de semblables noyaux se voient libres dans ces foyers.

17 *jours* après l'infection le protoplasma des cellules fusiformes dont nous venons de parler est gonflé et contient quelquefois des grains de pigment. Les cellules s'arrondissent peu à peu, et se transforment en cellules épithélioïdes. Dans ces dernières siègent presque toujours des bacilles. Parmi ces cellules on voit peu de leucocytes polynucléaires et mononucléaires, ces derniers surtout dans la région du nerf optique et près de la portion ciliaire de la rétine.

42 *jours* après l'opération, on trouve des cellules épithélioïdes près du foyer caséeux siégeant à l'endroit de la plaie rétinienne. Derrière le cristallin se trouve une traînée assez large d'une masse granuleuse fine contenant des vacuoles et des lignes claires irrégulièrement dessinées. Cette traînée est parsemée de grains de chromatine et de noyaux nécrotisés des leucocytes polynucléaires; on y voit aussi des petits foyers plus clairs composés de leucocytes polynucléaires dont les noyaux sont peu modifiés. Ces foyers sont entourés d'une zone épaisse des noyaux des leucocytes polynucléaires. Cette traînée continue à partir de la surface postérieure du cristallin dans la direction du nerf optique jusqu'au milieu du corps vitré; dans cette masse on trouve des bacilles. La papille du nerf optique et la rétine qui l'entoure sont entraînées vers le centre du globe oculaire; cette portion de la rétine n'est que peu éloignée de la traînée granuleuse.

Nous avons donc vu la leucocytose polynucléaire s'effectuer dans le corps vitré d'une façon ordinaire. Les cellules épithélioïdes des foyers tuberculeux prennent leur origine dans le tissu de granulation implanté dans le corps vitré dans la région de la plaie; on n'observait ces cellules que suivant la marche des fibrilles du corps vitré qui se dirigeaient de la plaie dans l'intérieur du corps vitré, ou au voisinage de la même plaie près de la surface antérieure de la rétine. Les

cellules épithélioïdes se trouvent aussi au voisinage du nerf optique, où elles se forment aux dépens des cellules de l'adventice proliférée des vaisseaux. La leucocytose mononucléaire est moins prononcée que dans les tissus vasculaires, même dans les stades avancés; les lymphocytes se distribuent surtout au voisinage des vaisseaux de la partie postérieure de l'œil.

Une particularité a été observée dans le corps vitré : c'est l'existence de grands éléments ronds. Quelle est l'origine de ces éléments? Leur formation aux dépens des lymphocytes, avec lesquels ils peuvent être confondus, comme le peuvent être aussi les cellules épithélioïdes dans les stades avancés, nous semble peu probable pour la raison déjà que les cellules rondes se trouvent dans le corps vitré en abondance à une époque où on ne peut qu'à peine y trouver des éléments lymphoïdes. Si on les considérait comme de grands leucocytes mononucléaires, il faudrait accepter que leur émigration se fait à une époque précédant l'émigration des lymphocytes, chose que nous n'avons pas observée en étudiant les autres tissus. L'accumulation de grands leucocytes mononucléaires en nombre considérable dans le corps vitré seul[1] serait un fait singulier et très difficile à expliquer. Il reste encore deux suppositions : ou bien ces éléments proviennent des cellules du corps vitré, ou ils se forment aux dépens des éléments du tissu de granulation émigrés de la plaie et proliférés dans le corps vitré; dans ce dernier cas ces éléments auraient la même origine que les cellules épithélioïdes des foyers tuberculeux du corps vitré. Sur les préparations avec l'encre de Chine nous avons observé aussi de pareils éléments ronds dont beaucoup étaient remplis de grains de matière colorante.

La forme typique arrondie du tubercule ne s'observe pas dans le corps vitré. Le foyer tuberculeux présente une agglomération de cellules épithélioïdes et de détritus polynucléaire entourés par de la fibrine. Le tissu conjonctif de nouvelle formation sortant de la plaie se dispose quelquefois près de ces foyers; quelquefois il se dirige vers la surface antérieure de

1. Elle se fait aussi dans la chambre antérieure (v. ci-dessus), mais en quantité beaucoup moins considérable.

la rétine. Entre ses fibres on observe toujours des cellules épithélioïdes contenant les bacilles.

Une autre particularité a été observée dans le corps vitré dans quatre cas où l'introduction de la culture s'était compliquée d'une lésion du ristallin. Aux stades plus avancées (14-46 jours après l'infection) on trouvait entre les fibres du cristallin et celles du corps vitré une grande quantité de bacilles; près de ces derniers, une quantité peu considérable de détritus leucocytaire. Les éléments ronds isolés seuls contenaient quelquefois des bacilles. D'autre part, dans un cas de quarante-deux jours où le cristallin est resté intact, on voyait à ces mêmes endroits autour des bacilles le détritus en abondance. En mettant en regard ces observations, on peut faire la supposition suivante : l'absence du détritus leucocytaire dans les premiers cas, dépend, semble-t-il, de la lésion du cristallin et par suite de la formation de quelques substances exerçant une certaine influence sur l'activité des bacilles[1].

4. La Rétine.

Dans la *rétine* chez le cobaye après une infection accidentelle du corps vitré à travers la chambre antérieure, on a trouvé des petits tubercules dans la couche des grains internes; dans les noyaux des fibres de Müller, apposées aux tubercules, on voyait des figures karyokinétiques.

Chez un lapin sacrifié 17 jours après l'inoculation, on a trouvé à l'endroit de la plaie rétinienne un assez grand foyer qui se composait de détritus abondant des leucocytes polynucléaires, des noyaux nécrotisés de la couche des grains externes et de leucocytes mononucléaires; c'est à peine si on pouvait distinguer dans ce foyer des cellules épithélioïdes. Des deux côtés de ce foyer, les fibres de Müller sont allongées, et on voit parmi elles des noyaux solitaires de la couche des grains externes et par endroits des cellules nerveuses[2]; un peu plus loin se distinguent déjà presque toutes les couches de la rétine, et cette membrane finit par reprendre l'aspect à peu près normal; seulement les couches des grains sont un peu friables. A une certaine distance de ce grand foyer se trouve un petit tubercule, qui s'avance un peu dans l'espace sous-rétinien. Une partie de ce tubercule est située dans la couche des grains externes, dont les noyaux sont déplacés; de sorte que sous la membrane limitante externe ne siège qu'une seule série de noyaux. Une autre partie du tubercule se trouve dans la couche granuleuse externe et

1. Comp. chez ALEXANDER. *Ub. die Wirkung d. Tuberkulins auf die Impftuberkulose d. Kaninchenauges* (*Ctbl. f. prakt. Augenheilkunde*, 1891, *Juni*).

2. Nous avons eu une fois l'occasion de voir 2 bacilles près d'une cellule nerveuse: le protoplasma de celle-ci était fort gonflé, le noyau tuméfié et se colorait d'une façon très faible.

celle des grains internes sans écarter les noyaux de cette dernière couche. Par endroits à la surface de ce tubercule se voient des cellules fusiformes. Le protoplasma des cellules épithélioïdes renfermant quelquefois des bacilles est irrégulièrement dessiné, de sorte qu'on peut très difficilement distinguer les limites des cellules: par conséquent, il est impossible de parler de la forme de ces cellules. Les noyaux sont ovalaires, en 8, un peu recourbés ou arrondis; les noyaux ronds ne se distinguent que par leur plus faible coloration des noyaux de la couche des grains internes. Peu de leucocytes mononucléaires siègent près du tubercule; leurs noyaux sont petits et échancrés. Ces éléments font défaut dans l'intérieur du tubercule. L'épithélium pigmenté de la rétine prolifère dans la région du foyer, et on y voit des petits tubercules qui siègent d'une part sur la membrane chorioïde, et d'autre part s'avancent dans l'espace sous-rétinien. Sur les côtés s'y appliquent des cellules d'épithélium pigmenté comprimées par les cellules épithélioïdes en voie de prolifération. Toutes les cellules épithélioïdes contiennent des bâtonnets de pigment; quelques-unes de ces cellules, munies d'un noyau rond, ne se distinguent des cellules d'épithélium pigmenté de la rétine que par une quantité moindre de bâtonnets de pigment et par un protoplasma plus marqué.

Nous ne nous arrêterons pas sur une description détaillée des altérations pathologiques de la rétine dans les stades avancés du développement de la tuberculose; nous nous bornerons à noter que, presque dans tous les yeux des lapins inoculés dans le corps vitré, cette membrane est décollée dans toute son étendue, et que, dans le stade le plus avancé que nous avons étudié (46 jours), elle était très mince et consistait dans des amas granuleux de grandeur variable, parmi lesquels on voyait çà et là des noyaux pâles et des cellules fusiformes à noyaux faiblement colorés.

Dans le nerf optique, nous avons observé à cette époque des tubercules caséifiés avec un nombre considérable de bacilles; autour des vaisseaux, et parmi les faisceaux atrophiés des fibres nerveuses, on voyait par endroits des cellules épithélioïdes; on y trouve rarement des bacilles. L'infiltration leucocytaire est très peu prononcée.

Dans l'espace sous-rétinien, près de la membrane chorioïde, siègent par endroits (dans les stades avancés) des tubercules pigmentés formés aux dépens de l'épithélium pigmenté de la rétine et des tubercules qui viennent des deux membranes voisines s'implanter dans cet espace.

Dans la membrane *choroïde*, à l'endroit de la plaie, s'observent des tubercules entourés, aux stades avancés, par un grand nombre de leucocytes mononucléaires. A d'autres endroits de cette membrane siègent de petits groupes de cellules épithélioïdes. Ces groupes, ayant la forme

d'une lentille bi-convexe, sont entourés par des leucocytes mononucléaires et ne consistent pour la plupart que dans des cellules épithélioïdes pigmentées.

Dans la *plaie scléroticale* et dans la *conjonctive* bulbaire, on voit dans les premiers stades, après l'infection, les leucocytes polynucléaires en très grand nombre; puis se forme du tissu de granulation dont les éléments se transforment en cellules épithélioïdes. Les cellules fixes de la membrane sclérotique, dans le voisinage immédiat de la plaie, subissent le même sort. La plus rapide et la plus abondante formation d'éléments épithélioïdes se produit aux dépens des cellules de la conjonctive. Les leucocytes mononucléaires apparaissent; puis survient la dégénérescence caséeuse des éléments épithélioïdes. Dans les stades avancés, le foyer du détritus caséeux au niveau de la conjonctive est entouré par une zone épaisse de cellules épithélioïdes; de là le détritus caséeux s'avance dans la plaie scléroticale; après l'avoir remplie, il passe dans le corps vitré en s'élargissant un peu dans les parties environnantes de la membrane chorioïde et de la rétine.

II. TUBERCULOSE RÉNALE.

Avant d'exposer nos observations sur le développement de la tuberculose expérimentale dans le rein, nous résumeront brièvement les principaux travaux ayant pour objet la tuberculose rénale, en particulier les mémoires d'Arnold et de Baumgarten.

Le travail d'Arnold[1] n'est pas une étude expérimentale. Arnold décrit les tubercules rénaux de l'homme sous forme de tubercules miliaires, de grands grains et de foyers d'infiltration. Les tubercules miliaires comprennent les canalicules rénaux entourés par des zones de tissu infiltré par des cellules lymphoïdes. Les canalicules, dont la largeur est tantôt normale, tantôt augmentée, sont écartés les uns des autres; leur épithélium n'est souvent que trouble et gonflé, et dans leur lumière on voit des masses granuleuses ou hyalines. Quelques canalicules sont complètement remplis de cellules. Les cellules épithélioïdes présentent souvent des figures de karyokinèse. On voit dans quelques foyers des glomérules riches en noyaux; les capsules, dont les cellules se trouvent souvent en voie de prolifération, sont entourées par du tissu lymphatique. Dans les grands foyers, les canalicules sont souvent remplis de cellules rondes et polygonales.

Les altérations dégénératives que subit le tubercule sont la transformation caséeuse et la dégénérescence fibreuse. Dans ce dernier cas,

1. *Ueb. Nierentuberculose* (*Virch. Arch.*, 83, 1881, p. 289).

à la place du tissu lymphatique, apparaissent des cellules fusiformes se disposant souvent en forme de rayons dirigés vers la lumière des canalicules rénaux.

L'épithélium participe à la formation des tubercules miliaires.

D'après les recherches expérimentales de Baumgarten[1], les bacilles se montrent d'abord dans les replis des glomérules de Malpighi et dans les épithéliums des canalicules contournés, où ils pénètrent probablement en sortant des capillaires adjacents aux canalicules.

De là les bacilles se propagent peu à peu dans le tissu rénal ambiant en y formant des foyers. Les bacilles se trouvent presque tous dans l'intérieur des cellules; jamais ils n'ont été découverts dans la lumière d'un capillaire ou d'un canalicule. Ce qu'on observe d'abord, c'est la karyokinèse des cellules épithéliales des canalicules, des cellules endothéliales des capillaires, des cellules de capsules de Bowman et enfin des cellules migratrices de glomérules. Ce stade est suivi de la formation de cellules épithélioïdes. L'épithélium proliféré des canalicules perd sa forme caractéristique et se transforme en cellules épithélioïdes du tubercule.

Des cellules épithélioïdes apparaissent aussi entre les canalicules et oblitèrent les capillaires; finalement ce sont les glomérules et leurs capsules qui présentent des modifications formatives; les glomérules se transforment en solides rubans protoplasmiques (Protoplasma stränge), les épithéliums des capsules en cellules épithélioïdes.

Puis le nombre des cellules épithélioïdes augmente; la prolifération des éléments épithéliaux des canalicules fait disparaître la membrane propre de ces derniers, et les cellules épithélioïdes intracanaliculaires et extracanaliculaires se fusionnent.

Les stades ultérieurs de développement et de destruction des tubercules rénaux et le sort des bacilles dans ces derniers ne présentent rien de particulier; ils sont absolument analogues aux mêmes stades du tubercule pulmonaire.

Comme nous l'avons déjà dit, dans nos expériences on introduisait les bacilles directement dans le tissu rénal, ou bien, dans quelques expériences sur les cobayes, dans la cavité du péritoine; aussi dans nos cas peut-on songer à la propagation des bacilles plutôt par les voies lymphatiques, que par les voies sanguines.

10 *minutes* après l'infection on voit une traînée hémorragique étroite traversant la substance corticale du rein. Les canalicules contournés et

1. *Loc. cit.*, p. 88.

les glomérules de Malpighi sont écartés par le sang. Parmi ces globules rouges on ne voit que très peu de leucocytes. Des fragments de canalicules sont arrachés et s'avancent çà et là dans l'intérieur du foyer hémorragique. Les canalicules autour du foyer sont comprimés.

Par endroits à la périphérie du foyer, dans les espaces formés entre les parties arrachées des canalicules, on voit des bacilles solitaires et en amas à l'état libre.

30 *minutes* après l'injection, le tableau microscopique n'a pas considérablement changé. On voit beaucoup de capillaires autour du foyer hémorragique dilaté et rempli de sang, les canalicules de la périphérie du foyer sont comprimés, quelques-uns sont infiltrés de sang ou d'une masse granuleuse très fine, de sorte que les contours des cellules épithéliales deviennent peu distincts. Dans beaucoup d'endroits, surtout à la périphérie du foyer, se trouvent des bacilles isolés ou réunis en petits amas; on les voit aussi quelquefois à une petite distance du foyer entre les canalicules. Ils sont libres, mais dans quelques endroits on trouve près d'eux des leucocytes polynucléaires isolés.

Après 3 *heures* ce sont les phénomènes de leucocytose polynucléaire qui se développent. A la périphérie du foyer on voit encore beaucoup d'amas de bacilles à l'état libre ou plus souvent entourés par des leucocytes polynucléaires. Quelquefois le nombre de ces derniers est déjà considérable; ils se voient dans l'intérieur des capillaires environnant l'endroit de l'infection. Ils se disposent dans le voisinage immédiat des bacilles ou de la masse homogène qui les englobe. Autour du foyer de l'infection beaucoup de capillaires sont remplis de globules rouges.

6 *heures* après l'infection, on voit dans les capillaires du voisinage du foyer infecté un grand nombre de leucocytes polynucléaires et quelques leucocytes mononucléaires. Beaucoup d'îlots composés de leucocytes polynucléaires dont une certaine quantité subit les phénomènes de destruction; au milieu de ces foyers on trouve des amas de bacilles englobés le plus souvent dans une quantité plus ou moins grande d'une masse homogène légèrement colorée par l'éosine ou par le violet de gentiane. Le foyer hémorragique est parsemé de leucocytes polynucléaires; on y trouve aussi des leucocytes mononucléaires et des noyaux pâles d'une forme ovalaire arrondie et très souvent recourbée. On y voit aussi des restes de canalicules rénaux avec des cellules épithéliales granuleuses. Dans le voisinage de l'hémorragie les cellules épithéliales des canalicules sont souvent altérées, troubles, avec des noyaux rétractés, échancrés; souvent la lumière n'existe plus et le canalicule est transformé en une traînée granuleuse, où on distingue à peine les cellules épithéliales et où sont englobés des leucocytes polynucléaires et des globules rouges. Entre les canalicules on trouve souvent un exsudat sous forme d'une infiltration granuleuse.

A une certaine distance de l'endroit de la piqûre, entre les cana-

licules droits, on voit des foyers d'infection bacillaire secondaire. Ces foyers écartent et compriment les canalicules environnants et sont entourés par une masse granuleuse d'apparence exsudative qui imprègne les canalicules et leur entourage et empêche de bien reconnaître la structure du tissu. Au milieu de ces foyers on trouve les bacilles fixés sur de petits amas homogènes; ils sont entourés par une accumulation de leucocytes polynucléaires. Les capillaires de l'entourage sont dilatés et remplis de sang. A un autre endroit, aussi dans l'espace intercanaliculaire, on voit quelques bacilles libres et ne produisant pas de réaction.

12 *heures*. Nombreux leucocytes polynucléaires dans les capillaires environnant l'hémorragie. A la périphérie du foyer hémorragique on voit des îlots des différentes grandeurs composés de leucocytes polynucléaires; un grand nombre de ces derniers subit les phénomènes de destruction. Dans ces îlots on peut découvrir des bacilles; le plus souvent ils sont renfermés dans de petits amas d'une masse homogène ou d'un granulé très fin rappelant les restes des éléments cellulaires gonflés; les leucocytes adhèrent à ces amas de tous les côtés.

Quelquefois les bacilles paraissent renfermés dans les leucocytes polynucléaires, d'autres fois, et le plus souvent, ils ne paraissent que juxtaposés. A une certaine distance de l'endroit de la piqûre on voit un foyer isolé; au milieu de ce dernier siège un amas de culture entouré par un grand nombre de leucocytes polynucléaires; les capillaires et l'entourage présentent une hyperémie très considérable. Beaucoup de canalicules contournés et droits au voisinage immédiat du lieu d'infection présentent des altérations pareilles à celles dont nous venons de parler.

24 *heures*. On voit les capillaires environnants dilatés et remplis de sang, les plus rapprochés du foyer hémorragique contiennent beaucoup de leucocytes polynucléaires. Les cellules endothéliales des capillaires sont très souvent gonflées. La périphérie de l'hémorragie présente beaucoup de foyers circonscrits remplis de leucocytes polynucléaires et de leurs débris. Ces foyers présentent un réseau très mince, dans les travées duquel siègent des leucocytes; on y voit aussi quelques leucocytes mononucléaires et des noyaux pâles d'une forme ovalaire, allongée ou irrégulièrement recourbée; le protoplasma ne se distingue pas nettement autour de ces noyaux. Des bacilles se trouvent en quantité dans ces foyers; ils siègent surtout dans les masses sans noyaux rappelant les restes de cellules et ayant quelquefois l'aspect de bandes assez larges.

Dans les cellules épithéliales des canalicules environnants, on voit un assez grand nombre de *figures karyokinétiques*. Aussi les phénomènes d'altération de l'épithélium rénal sont quelquefois très marqués. Entre les canalicules on voit souvent des noyaux pâles d'une forme très variable, qui se distinguent bien des leucocytes et se trouvent quelquefois

en très grand nombre; on les voit tantôt arrondis, tantôt ovalaires, allongés, échancrés. Dans ces noyaux on n'observe pas de karyokinèse.

On trouve à peu près le même tableau microscopique sur les préparations d'un autre cas de 24 heures. On y voit des bacilles disséminés dans les espaces intercanaliculaires et entourés par des leucocytes polynucléaires.

2 *jours* (6e série). — Dans les cellules épithéliales des canalicules droits voisins de l'endroit de la piqûre, on voit un nombre très considérable de figures karyokinétiques. Les foyers des leucocytes polynucléaires contiennent presque exclusivement les formes dégénératives de ces derniers; parmi les leucocytes on trouve une grande quantité de bacilles, siégeant le plus souvent dans une masse homogène (fig. 10). On y voit aussi des cellules à noyaux pâles ronds ou allongés rappelant tantôt les cellules de l'épithélium rénal, tantôt les cellules épithélioïdes, leur nombre est restreint. Par endroits on voit des îlots de dissémination bacillaire dans les espaces intercanaliculaires; la réaction qu'ils provoquent consiste ordinairement en une leucocytose polynucléaire, quelquefois elle est presque nulle.

3 *jours* (1re série). — Le foyer hémorragique devient plus clair; parmi les globules rouges et les leucocytes dont les formes polynucléaires sont encore nombreuses, on distingue les mêmes noyaux pâles arrondis et ovalaires. Les capillaires siégeant à la périphérie du foyer sont souvent remplis d'une masse granuleuse fine; leur endothélium est gonflé.

Entre les canalicules environnants, on trouve par endroits de nombreux noyaux plus ou moins ovalaires; dans quelques-uns de ces noyaux on voit des figures karyokinétiques. Rarement le protoplasma est bien développé autour de ces noyaux; quelquefois on trouve des bacilles dans ce protoplasma devenant alors plus abondant; on obtient ainsi des formes de transition vers les cellules épithélioïdes.

On voit aussi les mitoses dans l'épithélium des canalicules.

A la périphérie du point hémorragique, les îlots de leucocytes polynucléaires persistent; seulement les phénomènes de destruction de ces derniers se manifestent de plus en plus. On y trouve beaucoup de bacilles; quelquefois ils siègent aussi sur des parcelles de tissu gonflé et devenu homogène, et presque sans leucocytes polynucléaires dans le voisinage.

4 *jours* (6e série). — L'hémorragie se résorbe et le foyer devient clair; dans les travées d'un réseau épais de fibrine, coloré en brun foncé (préparation colorée au violet de gentiane), on voit un grand nombre de cellules à noyaux de forme variable, tantôt arrondis, tantôt plus ou moins allongés; leur richesse en protoplasma varie aussi. Ces cellules ayant toute l'apparence de jeunes cellules du tissu de granulation renferment très souvent des bacilles. Les leucocytes polynucléaires sont rares, on trouve plutôt les débris de leurs noyaux; à leur place apparaissent dans les travées du réseau fibrineux des leucocytes mononucléaires. A la

périphérie de l'endroit de la piqûre se voient des accumulations du détritus polynucléaire.

A une certaine distance de cet endroit se trouve un foyer de cellules; beaucoup de ces dernières devenues riches en protoplasma et munies de prolongements présentent l'aspect des cellules épithélioïdes; elles contiennent de nombreux bacilles. Ce foyer s'est développé entre des canalicules rénaux qu'il écarte; à sa périphérie on voit une faible quantité de leucocytes mononucléaires.

Beaucoup de figures karyokinétiques dans les cellules du foyer décrit ci-dessus et dans l'épithélium des canalicules.

6 *jours*. — L'endroit de la piqûre ne contient presque plus de sang; sa périphérie est transformée en tissu fibrillaire dans les travées duquel siègent de nombreuses cellules. La plupart de ces cellules sont riches en protoplasma englobant le pigment hématogène et le détritus polynucléaire, souvent aussi les bacilles. Ce tissu pénètre graduellement dans le tissu rénal ambiant, lequel ne présente que par endroits une augmentation du nombre des éléments intercanaliculaires, une certaine dilatation des capillaires et le gonflement de l'endothélium de ces derniers. A la limite du foyer d'infection des fibrilles partent de la membrane propre des canalicules; on trouve, dans les travées de ces fibrilles, quelques coupes transversales des canalicules avec les cellules en partie détachées de la membrane propre, avec une masse granuleuse dans la lumière; mais en se rapprochant du milieu du foyer, la structure canaliculaire disparaît. Dans les travées du tissu de nouvelle formation, on voit quelques cellules ressemblant aux cellules de l'épithélium rénal mais la plupart de ces cellules rappellent plutôt les cellules gonflées du tissu connectif rénal et les cellules endothéliales des capillaires. Plus on se dirige vers le milieu de l'endroit de la piqûre, plus le volume de ces cellules augmente et moins la structure fibrillaire devient prononcée. Au centre du foyer on voit des agglomérations de véritables cellules épithélioïdes, remplies de détritus polynucléaire et de pigment hématogène, souvent aussi englobant des bacilles. Quelquefois dans l'intérieur des larges mailles du tissu fibrillaire on voit des formations polynucléaires. Ce sont de grandes masses protoplasmiques d'aspect homogène finement granulé, facilement colorables, aux contours irréguliers, qui renferment plusieurs noyaux rappellant exactement les noyaux des cellules épithélioïdes; la disposition de ces noyaux est tout à fait irrégulière. Outre ces noyaux, les masses contiennent beaucoup de détritus polynucléaires et des bacilles.

Dans d'autres mailles du tissu fibrillaire on voit des cellules faiblement colorées, dont les noyaux sont à peine distincts, ou ne se voient pas du tout. L'aspect de ces cellules rappelle celui de l'épithélium rénal et elles contiennent des bacilles.

Du côté du grand foyer, se trouve un autre beaucoup plus petit. Sa structure est la même. A son milieu on trouve une agglomération de

cellules épithélioïdes avec des bacilles et du détritus, puis succède le réseau fibrillaire avec des cellules épithélioïdes dans ses mailles; la périphérie de cet îlot se confond peu à peu avec le tissu rénal de l'entourage.

Il faut ajouter encore que les foyers, surtout à leur périphérie, contiennent une quantité modérée de leucocytes mononucléaires. Les formes polynucléaires manquent presque absolument. Dans les cellules du tissu fibrillaire, que nous pouvons considérer comme du tissu connectif jeune, aussi que dans l'épithélium des canalicules avoisinants, on trouve les figures karyokinétiques.

8 *jours*. — Nous nous bornerons à la description d'un foyer tuberculeux siégeant à une certaine distance de l'endroit de la piqûre, foyer qui présente du reste à peu près le même aspect que celui dont nous venons de parler.

La structure du tubercule reste pareille. On y trouve un réseau fibrillaire qui prend sa naissance dans le tissu entourant les canalicules; seulement la structure du tubercule paraît plus solide, plus compacte. Cela tient à ce que le nombre des cellules, remplissant les travées du réseau, est devenu plus grand, et surtout à ce que les leucocytes mononucléaires apparaissent en grand nombre, et occupent particulièrement la partie périphérique du foyer tuberculeux. Les cellules épithélioïdes sont généralement peu volumineuses et ont une forme plus ou moins ovalaire; elles renferment du détritus et des bacilles. Le tissu rénal subit à la périphérie du tubercule les phénomènes de désintégration; on distingue encore les coupes transversales des canalicules, mais les cellules épithéliales qui les revêtent sont souvent déplacées, on les voit dans la lumière des canalicules, sous forme d'amas contenant des grains de chromatine. Au milieu du foyer on ne distingue que quelques cellules ressemblant aux cellules de l'épithélium rénal; la masse principale des jeunes cellules rappelle celles du tissu connectif et de l'endothélium gonflé qui abondent autour des canalicules à la périphérie du foyer. On voit des mitoses dans les cellules du foyer tuberculeux et rarement dans l'épithélium des canalicules.

Les capillaires du voisinage sont remplis de leucocytes mononucléaires, qui siègent aussi autour des vaisseaux. Les glomérules de Malpighi et les capsules de Bowman ne présentent pas de modifications notables.

C'est, par conséquent, au huitième jour, après ce début d'expérience, que nous avons trouvé pour la première fois un tubercule typique dans le rein du lapin.

9 *jours* (1re série). — L'endroit de la piqûre présente une longue traînée qui se continue à travers la substance corticale et médullaire. Presque toute l'étendue de cette traînée est occupée par du tissu conjonctif jeune, très pauvre en cellules. Ces cellules aux noyaux pâles, ovalaires ou allongés, contiennent dans leur protoplasma beaucoup de pigment héma-

togène. Un foyer tuberculeux se trouve au milieu de cette traînée dans sa partie médullaire; deux autres dans sa portion corticale. Au milieu d'un de ces foyers se trouve un amas de culture; autour de lui quelques noyaux pâles, allongés ou arrondis, et des leucocytes polynucléaires isolés en voie de destruction. La périphérie du foyer est occupée par une zone épaisse de leucocytes mononucléaires qui entourent le foyer en forme d'anneau (fig. 19). En dehors de cette zone on voit les fibres du tissu conjonctif et les cellules de ce dernier, de même que des coupes de canalicules entre lesquelles se continuent les accumulations de leucocytes mononucléaires.

On trouve les bacilles par endroits dans la traînée dont nous venons de parler; autour d'eux se forment de petits foyers cellulaires. La plupart des bacilles sont englobés par des cellules épithélioïdes. Quelquefois on les trouve à l'état libre ; les leucocytes mononucléaires, tout en pénétrant en petit nombre dans l'intérieur des foyers, gardent leur disposition principale en zones entourant les foyers.

Dans un autre îlot tuberculeux, on voit des cellules épithélioïdes encore peu riches en protoplasma contenant des bacilles. On y voit un canalicule qui s'avance dans le foyer; à sa périphérie sa structure est plus distincte, mais en se rapprochant vers le milieu du tubercule ses cellules se dissocient, la membrane propre disparaît, et les cellules du canalicule se mêlent avec celles du foyer tuberculeux.

Dans les capillaires situés autour de l'endroit altéré, on voit une prolifération abondante des cellules endothéliales. Quelques-unes de ces cellules prennent l'aspect rappelant les jeunes cellules épithélioïdes des foyers tuberculeux.

Ce qui est le plus caractéristique pour cette préparation, c'est sa richesse en leucocytes mononucléaires et la disposition typique de ces derniers autour des foyers tuberculeux. Les capillaires environnants et leur voisinage abondent en leucocytes mononucléaires.

Une autre préparation d'un cas de 9 jours (6e série) offre un tableau microscopique, semblable au cas précédent; la structure du tubercule, les cellules épithélioïdes, les zones lymphocytaires y sont encore plus distinctes. On voit des coupes des canalicules dont les épithéliums détachés de la membrane propre s'accumulent dans la lumière et quelques-unes de ces cellules englobent des bacilles.

15 *jours* et 17 *jours* après l'inoculation (6e série), la tuberculose est complètement développée. Au milieu du tissu fibrillaire développé au niveau et au voisinage de la plaie on voit des foyers tuberculeux caractéristiques. Ils sont composés de cellules épithélioïdes très riches en protoplasma et ayant des appendices. Ces cellules renferment des bacilles; entre ces cellules et surtout à la périphérie des foyers et entre les canalicules environnants on voit une abondante infiltration de lymphocytes. Les bacilles se trouvent souvent isolés ou bien englobés dans une masse homogène ou très finement granuleuse. On voit des cana-

licules remplis de cette masse très riche en bacilles; les épithéliums adhèrent à cette dernière et quelquefois se fusionnent avec elle (fig. 11). Quelques-uns des petits tubercules gardent très précisément la forme des coupes des canalicules; on voit même quelques cellules épithéliales qui restent adhérentes à la paroi du foyer qui paraît gonflée et se colore vivement, mais la plupart des cellules à l'état de cellules épithélioïdes contenant les bacilles se trouvent dans l'intérieur du foyer, mêlées à quelques leucocytes polynucléaires ou à leurs débris. Le pourtour d'un pareil foyer présente une prolifération très active des cellules fixes et est infiltré par des leucocytes mononucléaires. Les cellules épithélioïdes présentent très souvent des figures karyokinétiques.

Quelques-uns des foyers tuberculeux sont riches en leucocytes polynucléaires et en leurs débris; par endroits on voit les bacilles à l'état libre; quelquefois les foyers tuberculeux présentent dans leur intérieur les phénomènes de désintégration moléculaire : le milieu du tubercule devient friable, les cellules ne sont plus serrées les unes contre les autres; quelquefois même on peut distinguer au milieu des tubercules le début de la dégénérescence caséeuse. On voit donc à cette époque la tuberculose en voie de développement complet : les stades se mêlent, tantôt on trouve des tubercules récents, tantôt des foyers tuberculeux déjà mûrs et prêts à subir les phénomènes de modification régressive.

On ne voit pas de cellules géantes à moins qu'on ne regarde comme telles des masses irrégulières finement granuleuses ou presque homogènes, sans noyaux ou avec quelques noyaux, dans la lumière des coupes canaliculaires.

Nous croyons pouvoir nous dispenser de la description détaillée des stades ultérieurs du développement du tubercule rénal (32 et 42 jours). C'est un tableau bien connu de la tuberculose qu'on observe à cette époque. Les foyers tuberculeux se propagent sur une grande étendue autour de l'endroit de la plaie; beaucoup d'entre eux deviennent friables en leur milieu et sur certaines préparations (32 jours, 6e série) présentent la pleine dégénérescence caséeuse. Ces îlots de dégénérescence contiennent toujours beaucoup de formes régressives de leucocytes polynucléaires. Le tissu environnant est infiltré d'une manière plus ou moins dense par des leucocytes mononucléaires; les capillaires siégeant dans le voisinage immédiat des tubercules et se dirigeant vers l'intérieur de ces derniers sont remplis de lymphocytes. Les tubercules ont un réticulum dont les fibres prennent naissance dans le tissu connectif entourant les canalicules et les capillaires voisins; ces fibres sont très prononcées et même gonflées à la périphérie du tubercule et disparaissent dans son milieu quand il devient friable. Les cellules épithélioïdes, surtout au milieu des tubercules, sont polyédriques, très riches en protoplasma, qui prend une teinte foncée due à l'action de l'acide osmique, et se colore alors mal par l'éosine et le violet de gen-

tiane; leurs noyaux sont presque ronds. Nous n'avons pas observé de cellules géantes à ces stades ultérieurs.

Il nous reste à noter quelques *particularités* que présente le développement du tubercule rénal dans certains cas.

Chez les cobayes le développement du tubercule se fait d'une façon très rapide. Au 8e jour on voit les tubercules typiques déjà formés et dont le milieu présente quelquefois les phénomènes de désorganisation. Chez les cobayes on peut très distinctement observer la prolifération du tissu conjonctif inter-canaliculaire qui abonde en noyaux; la forme de ces derniers est très variable : on voit des noyaux ronds, allongés, échancrés, pliés en deux, en S, en forme de fer à cheval, etc. On voit aussi les figures karyokinétiques dans les cellules du tissu conjonctif, dans les cellules épithélioïdes et plus rarement dans l'épithélium rénal. Dans les foyers tuberculeux on observe très nettement les coupes des canalicules remplis de cellules ou bien leur lumière est oblitérée par une masse presque homogène. Dans ces cellules épithéliales se trouvent quelquefois des bacilles. Ces sections de canalicules composent souvent une partie essentielle des tubercules et leur membrane propre se continue avec le réticulum du foyer. On voit quelquefois dans l'intérieur de ces canalicules une masse homogène parsemée de bacilles en quantités très grandes.

La capsule rénale présente des tubercules particulièrement développés; le foyer tuberculeux capsulaire est séparé de la substance corticale par une couche des fibres parallèles gonflées; parmi ces fibres on trouve un grand nombre de cellules épithélioïdes, souvent avec des bacilles et une certaine quantité de leucocytes mononucléaires.

Dans un seul cas — au 10e jour après l'inoculation — nous avons observé une grande cellule géante à 28 noyaux; elle était située dans la partie friable d'un foyer tuberculeux siégeant près d'un vaisseau. Dans deux vacuoles, cette cellule géante contenait des débris de leucocytes polynucléaires; les bacilles ne s'y trouvaient pas (fig. 13).

Chez le cobaye où la tuberculose rénale s'était développée à la suite de l'inoculation *intrapéritonéale*, on a trouvé des tubercules (30 jours après l'infection) qui ne présentaient rien de particulier, comparativement aux tubercules produits par l'inoculation intrarénale.

Chez un cobaye mort 62 jours après l'inoculation intrarénale du *détritus tuberculeux*, presque tout le rein était transformé en masses caséeuses. De grands foyers de détritus caséeux sont très riches en bacilles; ils sont entourés par un tissu fibrillaire renfermant des cellules épithélioïdes avec des bacilles; on trouve les bacilles aussi à l'état libre. Les portions du rein qui gardent encore leur structure sont infiltrées par des lymphocytes; même à ces endroits on trouvait çà et là des bacilles dans les cellules entre les canalicules.

Deux lapins ont été inoculés avec ce même détritus tuberculeux. Chez le premier, sacrifié 15 jours après l'infection, on n'a trouvé que

des tubercules typiques en état de désintégration de leur centre. Chez l'autre lapin, mort de tuberculose généralisée, le rein présentait des foyers de caséification très étendus. Il est remarquable que les foyers caséifiés avaient la forme de coupes transversales et obliques des canalicules; ils étaient très nettement dessinés et se composaient d'une masse finement, granuleuse, colorable d'une façon très intense à l'éosine et contenant un nombre immense de bacilles et des grains de chromatine. Autour de ces foyers se trouvait un tissu tuberculeux composé de cellules épithélioïdes et du réticulum; ce tissu était aussi très riche en bacilles.

IV

Nous résumerons les principaux résultats de nos recherches dans les propositions suivantes :

I. — Les actes élémentaires du processus tuberculeux et du processus inflammatoire simple provoqué par l'introduction d'un corps étranger indifférent (au sens chimique) sont les mêmes; ce processus fort caractérisé par la présence de leucocytes polynucléaires, de cellules épithélioïdes, de leucocytes mononucléaires et quelquefois de cellules géantes. La différence consiste dans la rapidité de la marche et dans l'intensité de la réaction, dans la disposition spéciale des éléments et dans des altérations dégénératives spécifiques. Ainsi nous adhérons à l'opinion qui envisage le processus tuberculeux comme étant un *processus inflammatoire provoqué par un corps capable de se reproduire et possédant des propriétés irritantes spécifiques*.

II. — La réaction des tissus provoquée par cette cause irritante spéciale se manifeste dans les phases successives suivantes :

a) Par la formation d'un exsudat séro-fibrineux;

b) Par l'émigration des leucocytes polynucléaires qui s'accumulent en grande quantité et finissent par se détruire;

c) Par la prolifération des éléments cellulaires des tissus, qui se transforment en cellules épithélioïdes;

d) Par l'émigration de leucocytes mononucléaires occupant principalement la périphérie des foyers tuberculeux et infiltrant les tissus environnants;

e) Par l'émigration secondaire de leucocytes polynuclé-

aires (en quantité modérée) au moment de la dégénérescence du tubercule.

III. — Les altérations dégénératives du tubercule commençent par la dissociation de sa partie centrale dont les cellules épithélioïdes subissent la régression et se transforment, avec les leucocytes environnants, en masses caséeuses, où pullulent les bacilles.

IV. — Les cellules géantes sont des formations plasmiques englobant par confluence et imbibition des éléments cellulaires; les noyaux de ces derniers se multiplient, mais sont maintenus dans la masse plasmique. Ces formations contiennent des bacilles, des leucocytes et du détritus nucléaire. Leur forme correspond à la cavité (canaliculaire ou intercellulaire) qu'elles remplissent. Elles ne constituent pas un phénomène de dégénérescence. Les mouvements amiboïdes des cellules géantes et la faculté de se multiplier par division sont des faits qui ne peuvent pas être considérés comme prouvés.

Nous exprimons ici notre reconnaissance à M. le professeur Straus pour l'intérêt qu'il a prêté à notre travail et pour les conseils qu'il nous a donnés.

Paris, le 26 septembre 1892.

SUPPLÉMENT A LA PARTIE HISTORIQUE DE CE TRAVAIL

Tout récemment, quand notre mémoire était déjà en impression, nous avons pris connaissance du travail de M. Pastor (contribution à l'étude de l'histogénèse du tubercule, *thèse inaugurale*, Saint-Pétersbourg 1872, en russe). L'auteur a institué ses expériences sur des chiens et sur des lapins qu'il rendait tuberculeux en leur injectant des émulsions de cultures dans les veines ; les animaux étaient sacrifiés à différents intervalles de temps, variant entre douze heures et trente-cinq jours. L'étude très soigneusement exécutée du développement du tubercule *hépatique* a conduit l'auteur à

cette conclusion, que la néoplasie tuberculeuse se fait aux dépens des cellules endothéliales et des cellules du tissu conjonctif; les leucocytes, de même que les cellules de l'épithélium hépatique et des conduits biliaires, ne contribueraient nullement à la formation des cellules épithélioïdes.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IX.

Zeiss. syst. homog. 1/12, ocul. 3.

Fig. 1.

m, Masse homogène albuminoïde.
l, Leucocytes polynucléaires et leurs débris autour de *b*, bacilles, siégeant dans une masse finement granulée.
f, Fibrine.

Dans la chambre antérieure du lapin, 24 heures après l'inoculation.

Fig. 2.

Cellule géante entre le corps vitré rétracté et une portion caséifiée de la rétine.

f, Fibrilles et traînée de fibrine dans les endroits tuméfiés de la rétine.
f', Fibrilles du corps vitré.
g, Masse homogène.
h, Masse finement granuleuse.
e, Cellules épithélioïdes.
l, Leucocyte mononucléaire.
m, Masse granuleuse ne différant pas du protoplasma de la cellule géante.
c, Cellule en voie de fusion avec la masse granuleuse; on en distingue encore les contours.

Lapin, 27 jours.

Fig. 3.

Deux cellules géantes (*c g*) dans la conjonctive bulbaire. — La masse fine granuleuse *m* est réunie au protoplasma des cellules géantes et contient un noyau.

f, Fibres tuméfiées du tissu.
e, Cellules épithelioïdes; le protoplasma de deux de ces dernières (*é*) est réuni à celui de la cellule géante, dont il ne diffère pas. Dans les mailles du tissu on voit des noyaux nécrotisés de leucocytes polynucléaires (*l*) et des grains d'exsudat.

Cobaye, 16 jours.

Fig. 4.

C g, cellule géante près du limbe de la cornée entre les fibres (*f*) de cette dernière.

e, Cellules épithélioïdes.
c, Cellules fixes gonflées.
m, Masse homogène.
h, Bouts des fibres cornéennes gonflées.

Cobaye, 16 jours.

Fig. 5.

Masse granuleuse englobant des bacilles et des noyaux nécrotisés de leucocytes polynucléaires est située dans le réseau fibrineux (*f*), dans le corps vitré près de l'endroit de la plaie rétinienne.

Fig. 12.

La même préparation.

e, Cellule épithélioïde; son protoplasma est réuni à la masse granuleuse *m* contenant une vacuole (*v*).

PLANCHE X.

Fig. 6.

C g, cellule géante entre les fibres (devenues friables) (*f*) de la cornée près du limbe de cette dernière.

c, Cellules fixes tuméfiées ou jeunes cellules épithélioïdes.
Cobaye, 16 jours. — Zeiss. syst. homog. 1/12 ocul. 3.

Fig. 7.

a, Cellules fixes de la conjonctive bulbaire.
m, Masse faiblement granuleuse renfermant des cellules épithélioïdes *e*.
La cellule épithélioïde *é* est réunie au moyen d'une traînée fine granuleuse *d* à la masse homogène *mh*. Dans les travées de la conjonctive on voit des noyaux de leucocytes polynucléaires détruits (*l*) et des grains d'exsudat.
f, Fibres du tissu gonflées, quelquefois granuleuses (*f'*).

Conjonctive bulbaire près du limbe de la cornée.
Cobaye, 15 jours. Zeiss, syst. homog. 1/12, ocul. 3.

Fig. 8.

La même préparation. — Pareille masse granuleuse, mais plus volumineuse; elle renferme deux noyaux irrégulièrement dessinés et englobe des bacilles, des grains de pigment et de globules colorés par la fuchsine d'une façon intense.

f, Réseau de fibrine.
Lapin, 27 jours. Zeiss, syst. homog. 1/12, ocul. 3.

Fig. 9.

a, Cellule géante s'étant formée probablement dans la lumière d'un ancien canalicule rénal dont la structure est désorganisée; quelques-unes de ses cellules se sont transformées en cellules épithélioïdes, comme la grande cellule *b* à deux noyaux.
e, Cellules épithélioïdes avec des bacilles.
b. t, Bacilles siégeant sur une fibre gonflée.
cr, Grains de chromatine. Dans le protoplasma de la cellule géante on voit un bacille et des grains de la même coloration que les bacilles.
Cobaye, 10 jours. Zeiss, syst. homog. apochr. 2,0, ocul. 4.

Fig. 10.

Une portion de la périphérie d'un foyer d'infection rénal.

A droite on voit un îlot leucocytaire (*F*), les leucocytes polynucléaires sont transformés en débris (*d*, *l*,); les bacilles (*b*) siègent tantôt dans une masse homogène, tantôt sont libres. Plus en dehors on voit le tissu nécrotisé et gonflé, dont la structure n'est plus reconnaissable. Dans ce tissu se trouvent des noyaux à formes irrégulières.
Sous *c*, on peut reconnaître la structure d'un canalicule altéré.
c, Canalicule, deux de ses cellules présentent les figures karyokinétiques (*m*).
e, Cellule endothéliale gonflée en voie de karyokinèse.
g, *r*, Globules rouges.
Lapin, 2 jours. — Zeiss, syst. homog. apochr. 2,0, ocul. 4.

Fig. 11.

A, Canalicule rénal; une partie des cellules épithéliales gardent encore leur disposition normale (*a*). La lumière du canalicule est remplie d'une masse presque homogène très riche en bacilles; quelques-unes des cellules épithéliales confluent avec cette masse.

B, Un autre canalicule; accumulation de bacilles dans une masse pareille contenant deux noyaux d'épithélium.

c. e, Cellules épithélioïdes.

Lapin, 17 jours. — Zeiss, syst. homog. aprochr. 2,0, ocul. 4.

PLANCHE XI.

Fig. 13.

Cellule géante *c g* à 28 noyaux trouvée dans un tubercule rénal ayant subi la désintégration moléculaire.

l. p, Leucocytes polynucléaires.
f, Structure fibrillaire.
c. e, Cellules épithélioïdes.
Cobaye, 10 jours. — Zeiss, syst. homog. apochr. 2.0, ocul. 4.

Fig. 14.

Entre les fibres cornéennes (*f*) près de la plaie centrale les éléments du tissu de granulation se sont transformés en jeunes cellules épithélioïdes (*e*). Les autres cellules (*c*) sont des cellules fixes cornéennes gonflées; une d'elles contient des débris d'un leucocyte polynucléaire.

Lapin, 6 jours après l'inoculation. — Zeiss, syst. homog. 1/12, ocul. 3.

Fig. 15.

Foyer secondaire dans la portion centrale de la cornée. Dans la lumière entre les fibres on voit 5 cellules épithélioïdes (*g*).

a. f, Cellules fixes gonflées.
c, Cellule fixe en voie de division.
b, Bacilles libres siégeant dans une masse homogène et entre les fibres cornéennes.
l, Leucocytes polynucléaires et leurs debris.
Lapin, 20 jours après l'inoculation. — Zeiss, syst. homog. 1/12, ocul. 3.

Fig. 16.

Foyer tertiaire dans la portion centrale de la cornée.

e, Jeune cellule épithélioïde; près d'elle on voit une cellule en voie de division.
c, Cellule fixe gonflée.
l, Noyaux des leucocytes polynucléaires. — La même préparation que f. 2.

Fig. 17.

Tubercule secondaire dans l'iris.

e, Cellules épithélioïdes.
c. Cellules fixes fortement gonflées.
c', Cellule fixe presque normale.
l et *l'* Leucocytes mononucléaires normaux et altérés.
Lapin, 15 jours.

Fig. 18.

Tubercule pigmenté primitif dans les couches moyennes de l'iris.

Lapin, 17 jours. — Zeiss, syst. C. ocul. 3.

Fig. 19.

Disposition typique des leucocytes mononucléaires.

c, Amas de culture.
d. p, Débris de leucocytes polynucléaires.
f, Fibres gonflées à peine distinctes.
Lapin, 9 jours; rein. — Zeiss, syst. homog. apochr. 2,0, ocul. 4.

II

RECHERCHES SUR LE CHARBON ET SUR LA PÉRIPNEUMONIE BOVINE FAITES EN AUSTRALIE

Par le Dr A. LOIR
Directeur de l'Institut Pasteur à Sidney (Australie).

Dans ce travail, je me propose d'exposer quelques-unes des recherches que j'ai faites, dans ces dernières années, dans le laboratoire de l'Institut Pasteur, à Sidney. Ces recherches ont porté sur le charbon étudié sur quelques animaux de race australienne (marsupiaux) et sur la vaccination préventive contre la péripneumonie des bêtes à cornes.

I. EFFETS DE L'INOCULATION DU CHARBON SUR DES ANIMAUX DE RACE AUSTRALIENNE.

En 1847, soixante ans après la première importation du bétail, le charbon fit son apparition en Australie, dans une ferme appartenant à M. Cordeaux, à Leppington, localité du comté de Cumberland : d'où son nom de *Cumberland disease*. Depuis cette époque, il est aisé de suivre l'envahissement progressif du mal.

En 1851, une commission royale fut nommée, à l'effet de découvrir la nature de cette maladie ; il ne semble pas qu'elle l'ait identifiée avec le charbon.

Nous avons pu nous assurer, par l'autopsie des moutons ayant succombé à cette affection, de la présence des lésions

caractéristiques du charbon, et de celle du bacillus anthracis dans le sang et dans les organes. Quoique la maladie australienne fasse des ravages énormes dans les troupeaux (souvent la mortalité est de trente à trente-cinq bêtes pour cent), le microbe ne paraît pas plus virulent que le *bacillus anthracis* de souche européenne. Je m'en suis assuré en inoculant des cochons d'Inde et des lapins avec le virus australien; ils succombent dans le même espace de temps qu'en Europe. De plus, comme cela s'observe en France, le bœuf ne succombe pas régulièrement à l'inoculation virulente.

Il était intéressant d'étudier dans quelle mesure les animaux inconnus à l'Europe et particuliers à l'Australie étaient susceptibles de contracter la même maladie.

Nous avons fait, M. Stanley, vétérinaire du gouvernement, et moi, sur la demande du président du Board of Health, deux séries d'expériences pour bien apprécier l'action du virus dans l'organisme, qu'il y soit introduit par la voie sous-cutanée ou par l'ingestion stomacale. Nos expériences portaient d'ailleurs sur des animaux de diverses espèces.

1° *Kanguroo-rat*. — C'est un petit animal de la taille d'un lapin, qui se nourrit d'herbes. Le nôtre pesait 1 562 gr. Nous l'avons inoculé sous la peau avec la culture du sang d'un mouton, mort, un mois auparavant, du charbon spontané et conservée depuis au laboratoire. Il meurt en trente-cinq heures. A l'autopsie on ne trouve pas d'œdème au point d'inoculation; les poumons sont hémorrhagiques; le sang est noir et non coagulé; l'urine est sanguinolente. La rate (qui se compose de deux lobes comme chez presque tous les marsupiaux) est molle, noire, volumineuse et facilement déchirable; son poids est de 22 gr., chiffre énorme par rapport au poids total de l'animal.

A l'examen microscopique du sang on découvre tous les caractères d'un sang charbonneux; mais en outre il contient une grande quantité de globules blancs, de beaucoup supérieure à celle que présente d'ordinaire le sang d'un animal mort du charbon. Un cobaye, inoculé avec la culture du sang de ce kanguroo-rat, meurt en quarante-huit heures du charbon. La virulence de la culture primitive ne paraît pas avoir été sen-

siblement modifiée par suite du passage à travers cet animal; car un cobaye témoin inoculé en même temps que le kanguroo, et dans les mêmes conditions, était mort en 45 heures.

2° *Chat australien* (Dasyurus Maugei), animal sauvage à peu près de la même taille que nos chats domestiques. C'est un marsupial carnivore. Celui sur lequel ont été faites nos expériences pesait 1 255 grammes. Inoculé avec la même culture que celle qui nous avait servi pour le kanguroo-rat, il meurt en quarante heures, il présente les lésions ordinaires du charbon, avec un peu d'œdème au point d'inoculation; la rate, noire et molle, pesait 17 grammes. Un cobaye inoculé avec le sang de ce chat meurt en quarante-sept heures.

3° *Grand kanguroo* de la taille d'un veau de 5 à 6 mois, se nourrissant d'herbes.

Trois gouttes de culture, introduites sous la peau, à la base de la queue, amènent la mort en vingt-quatre heures.

A l'autopsie, rien au point d'inoculation; si les poils n'avaient pas été coupés, on n'eût pas retrouvé la trace de la piqûre. Les ganglions inguinaux et mésentériques étaient rouges et tuméfiés; les deux lobes de la rate sont mous et noirs, facilement déchirables; le sang est noir, non coagulé; on relève un grand nombre de taches d'hémorrhagie sous-cutanées; les poumons sont congestionnés. Le microscope révèle le bacille charbonneux; semé dans du bouillon, le sang donne une culture type, dont deux gouttes inoculées, sous le derme d'un cochon d'Inde, produisent la mort en quarante heures.

4° L'expérience faite sur l'*ours australien* (Koala cendré) qui se nourrit exclusivement des feuilles de l'eucalyptus, dans les branches duquel il vit, a été suivie des mêmes effets: mort après quarante-deux heures; œdème gélatineux au point d'inoculation; rate noire, facilement déchirable pesant 5 grammes, le poids total de l'animal étant de 2 615 grammes.

Au microscope rien de particulier que l'aspect ordinaire de sang charbonneux. Ce sang inoculé à un cobaye entraîne la mort en 52 heures.

L'ingestion stomacale, que l'on sait être moins efficace que l'injection sous-cutanée, a produit des résultats très différents

selon que nous l'avons tentée sur le kanguroo-rat ou sur le chat australien.

1° *Kanguroo-rat.* Nous avons fait pénétrer, dans l'estomac, 2 centimètres cubes environ d'une culture faite avec le sang du kanguroo-rat, dont il a déjà été question. La température ne s'est point élevée; aucun signe de maladie n'a été constaté. Vers le cinquième jour le sujet est inoculé sous la peau avec une culture virulente de même provenance. La température de l'animal, qui est au moment de l'inoculation de 38°, passe par les variations suivantes :

Après 24 heures	38°,3
— 48 —	39°,8
— 52 —	40°,2

La mort arrive après 58 heures.

A l'examen *post mortem* on rencontre les mêmes lésions que chez le kanguroo-rat soumis à la seule injection hypodermique. La rate pèse 17 grammes pour un poids total de 1 255 grammes. Il y a moins de globules blancs dans le sang. Un cobaye inoculé avec ce sang meurt du charbon en quarante-deux heures.

2° *Chat australien* (Dasyurus Maugei); il avale environ 2 cent. cubes, d'une culture virulente, sans éprouver aucun malaise. Au bout de quelques jours on lui donne en pâture le corps d'un cochon d'Inde mort du charbon; il le dévore avec avidité sans en être incommodé.

Huit jours plus tard, ce chat est inoculé à la naissance de la queue, avec 3 gouttes d'une culture virulente, qui tue en quarante-six heures un cobaye témoin.

Le seul effet appréciable, sur le chat, est un léger œdème au point d'inoculation, et après quatre jours cet animal était en bonne santé.

Ainsi donc, au moins pour les animaux sur lesquels nous avons opéré, l'inoculation sous-cutanée a toujours donné des résultats positifs, ils succombent tous dans des conditions analogues. Au contraire, l'ingestion stomacale de microbes virulents ne semble pas entraîner la mort, et paraît même, dans le dernier cas cité, avoir conféré l'immunité pour une

inoculation subséquente du charbon. Mais il ne faut pas oublier que ce dernier animal est un carnivore.

II. PÉRIPNEUMONIE CONTAGIEUSE DES BÊTES A CORNES.

La péripneumonie a fait son apparition en Australie en 1858. Elle a été introduite dans la station de M. Boadle, du district de Plentey (colonie de Victoria) par une vache que cet éleveur avait fait venir d'Angleterre.

Cette vache avait eu, dit-on, une attaque de péripneumonie quelque temps avant son achat; elle avait été traitée, puis guérie, mais il paraît certain à présent que la guérison n'avait été qu'incomplète, car peu de temps après son débarquement à Melbourne elle eut une rechute et mourut. Elle contamina les bestiaux de ce propriétaire qui, à leur tour, communiquèrent la maladie aux troupeaux des environs.

Les conditions de l'élevage du gros bétail sont telles en Australie que la maladie se répandit avec une rapidité effrayante. Les mesures de police sanitaire qui, dans les pays où la production est restreinte, où les animaux sont surveillés de près, parviennent à arrêter la maladie, ne peuvent rien produire dans ces déserts où des milliers de bêtes à cornes sont laissées seules presque sans surveillance dans d'immenses parcs où on ne les voit que de loin en loin.

Pourtant, en 1861, au moment où la maladie fut signalée dans le district d'Albury, le gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud fit détruire six ou sept mille têtes de bétail contaminé. Le rapport présenté au Parlement montre que sur ces sept mille bêtes tuées dans les trois mois qui suivirent le moment de l'apparition de la maladie, environ deux mille quatre cents étaient légèrement atteintes, trois mille avait des symptômes évidents de la maladie, dix-huit cents étaient à la seconde période, et quatre-vingt-quatorze furent tuées dans la dernière.

Cette exécution n'arrêta point la marche de la maladie.

Les transports des marchandises, à cette époque, ne se faisaient qu'au moyen d'attelages de bœufs qui portèrent aussi la contagion et l'épidémie. Dès lors le mal gagna vite les

colonies voisines et il est maintenant généralement répandu dans tout le continent australien.

En 1862 parut dans les journaux de Sydney et de Melbourne une lettre de M. Cloete, de la colonie du Cap, décrivant l'inoculation du virus péripneumonique à la queue des animaux comme moyen préventif. On commença à mettre en pratique cette opération en Victoria et en Nouvelle-Galles du Sud simultanément, et c'est ainsi que fut introduite l'inoculation de Willems en Australie.

On cite maintenant de nombreux exemples où des vaches soumises à l'infection après avoir été inoculées résistèrent à la maladie, tandis que d'autres vaches non inoculées, placées dans les mêmes conditions, mouraient en grand nombre.

La valeur pratique de l'inoculation est généralement acceptée. Essayée l'an dernier dans deux cents propriétés, elle a été couronnée de succès. Du reste les chiffres suivants montreront la faveur dont elle jouit. On vient de publier la réponse à des questions posées par le gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud aux propriétaires de bestiaux. Le nombre de ces derniers favorables à l'inoculation est de 8 293 contre 727; sont sans opinion sur le sujet 2 072; enfin 9 268 propriétaires n'ont pas répondu. L'une des questions était relative à l'inoculation obligatoire; 7 050 sont pour, 1 737 contre, 2 046 n'expriment point d'opinion, et 9 529 n'ont pas répondu. La majorité des opinions exprimées par les propriétaires intéressés est donc en faveur de l'inoculation obligatoire de tout troupeau dans lequel la maladie a apparu.

Les éleveurs du Queensland, obligés, pour trouver un écoulement à leurs produits, de vendre leurs bestiaux sur les marchés de la Nouvelle-Galles du Sud et de Victoria, ne peuvent les diriger par le chemin de fer : ils sont obligés de suivre les routes tracées spécialement à cet effet. La distance à parcourir varie de 500 à 1 500 milles environ. Les troupeaux fournissent une course moyenne de 8 à 10 milles par jour. Or, pendant ces voyages qui durent deux à six mois, le bétail traverse les contrées dans lesquelles la péripneumonie fait le plus de ravages. En admettant que les animaux soient indemnes en partant, ils gagnent la maladie et la communiquent

aux jeunes animaux qu'ils rencontrent sur leur route. Il n'est pas rare que sur une expédition de 1500 à 2000 bœufs on ait à constater, à leur arrivée sur le marché, une mortalité de 25 à 35 p. 100. Dès que la première bête meurt, on pratique l'inoculation de Willems, mais à ce moment déjà, la majeure partie du troupeau est en puissance du mal et l'on n'évite pas les pertes que nous venons de signaler. Ce qu'il faudrait, ce serait un procédé pratique pour conserver le virus de la péripneumonie afin de fournir ce virus au propriétaire s'il ne peut pas s'en procurer dans sa station, au moment où il va faire partir ses animaux pour le long voyage sur les routes infectées. Comme la perte annuelle causée par cette maladie est d'environ seize millions de francs pour la seule colonie du Queensland, qui possède le plus de bêtes à cornes, la chose méritait d'être étudiée.

Pendant l'année 1890, le gouvernement de Queensland nous a chargé de poursuivre le cours des expériences commencées, par le Dr Germont et moi, à Brisbane en 1888, ayant en vue la découverte et la culture du microbe de la péripneumonie si la chose était possible, mais avec l'objet principal de trouver un moyen pratique de conserver le virus de cette maladie. Le travail suivant est le résultat de ce que nous avons fait à Brisbane en 1888-89, et des expériences faites depuis dix-huit mois à Rodd Island.

Disons de suite qu'il existe actuellement une station en pleine activité dans laquelle on entretient une constante provision de virus que l'on peut envoyer aux propriétaires qui en font la demande. Cette station a, l'an dernier, satisfait à plus de 300 de ces demandes.

Pour arriver à ce résultat, nous avons mis en pratique un procédé indiqué par M. Pasteur en 1882 au moment où il étudiait la péripneumonie aux environs de Paris.

Voici comment s'exprimait M. Pasteur en 1882 en parlant du virus de cette maladie :

« Un poumon peut en fournir d'assez grandes quantités, faciles à éprouver pour sa pureté dans les étuves ou même aux températures ordinaires. Avec un seul poumon on peut s'en procurer assez pour servir à des séries nombreuses

d'animaux. Il y a plus; sans recourir à de nouveaux poumons, on pourrait entretenir cette provision de virus de la façon suivante : Il suffirait, avant l'épuisement d'une première provision de virus, d'inoculer un jeune veau au fanon ou derrière l'épaule; la mort arrive assez promptement et tous les tissus près ou assez loin du voisinage de la piqûre sont infiltrés de sérosité, laquelle est virulente à son tour; on peut également la recueillir et la conserver à l'état de pureté. »

Ce procédé n'avait jamais été mis en pratique; il répond absolument aux besoins des propriétaires australiens. Si en effet la lymphe de l'infiltration sous-cutanée est aussi bonne que la lymphe du poumon, il sera facile d'avoir une station où l'on entretiendra continuellement un veau sous l'action de l'inoculation dans une partie défendue, de conserver le virus de cet œdème dans des tubes stérilisés qui seront envoyés au propriétaire et serviront de point de départ à de nouvelles inoculations.

Les expériences qui suivent ont été faites pour démontrer l'exactitude des prévisions de M. Pasteur.

Lorsqu'un bœuf est inoculé à la queue avec le virus de la péripneumonie, dans la grande majorité des cas on ne provoque qu'un léger œdème qui disparaît rapidement.

Quelquefois pourtant il s'étend à la portion supérieure de la queue, de là aux parties adjacentes, et la mort est fréquemment le résultat de cette complication. Ce qui est l'exception après l'inoculation, telle qu'elle est pratiquée ordinairement, est la règle si le virus est injecté sous la peau du cou ou de la paroi thoracique, dans ces régions que pour cette raison Bouley appelle *régions défendues*.

Néanmoins, même dans ces conditions, la mort n'arrive pas toujours et l'œdème peut rester limité. Pour obtenir un gros œdème, avec chance de mort, l'opération sur des animaux trop âgés doit être évitée et l'on doit préférer des veaux de six à douze mois. Les veaux très jeunes ne sont pas de très bons sujets d'expérience, ils n'ont pas un pouvoir de résistance suffisant, même s'ils sont nourris avec du lait; de plus, la maladie tend à se généraliser et revêt des formes

anormales, tue par infection générale sans localisation; on obtient souvent aussi dans ces cas des inflammations synoviales des articulations de la jambe. Avec des animaux adultes on court le risque d'opérer sur des bêtes qui ont eu une légère atteinte de la maladie ou bien sont en puissance d'une maladie différente, telle que la tuberculose.

Toutes conditions égales d'ailleurs, les veaux sont plus susceptibles que les animaux adultes; il faut éviter d'opérer sur des bêtes maigres et en mauvais état; la maladie peut en effet suivre dans ces cas un cours anormal; de plus, la peau de ces animaux manque de souplesse et l'œdème ne contient jamais une grande quantité de liquide.

Quand l'inoculation est faite sous la peau de la paroi thoracique d'un jeune veau, derrière l'épaule par exemple, avec quelques gouttes d'un virus pris dans le poumon ou la plèvre d'un animal qui a été tué pendant la seconde période de la maladie, on obtient un léger œdème cinq à dix jours après l'injection, quelquefois un peu plus tard. Cet œdème augmente, pendant les jours qui suivent, en épaisseur et en largeur. L'œdème est douloureux à la pression et à mesure qu'il s'étend, la température s'élève progresssivement; à la fin d'une ou deux semaines, l'œdème finit par couvrir tout l'abdomen, s'étendant quelquefois depuis le pubis jusqu'au cou; généralement il reste limité au côté du corps où l'opération a été faite; au niveau des parties attaquées les dernières, l'œdème est mou, tandis qu'au niveau des régions où il a commencé il devient de plus en plus dur. La température, qui dans les conditions normales est d'environ 39 degrés, monte pendant la seconde semaine d'inoculation à 40, 41, quelquefois 42 et même 42°,5; elle baisse souvent un ou deux jours avant la mort. Malgré la fièvre, l'animal continue à manger et à ruminer, et c'est seulement pendant les derniers jours de la maladie qu'il refuse toute nourriture et qu'il cesse de ruminer; la mort arrive sans convulsion.

En faisant l'autopsie, si la peau au niveau de l'œdème est disséquée avec soin, de façon à former une sorte de sac pour recevoir la lymphe, on voit qu'elle s'y accumule en quantité

considérable ; on en obtient jusqu'à deux et trois litres. Cette lymphe, qui est en plus grande quantité au niveau des parties attaquées les dernières, est d'une belle couleur jaune, presque limpide ; au niveau des parties attaquées les premières, la lymphe est moins abondante et les tissus plus durs. Quelquefois le processus inflammatoire pénètre dans la cavité thoracique en suivant les vaisseaux du cou, et à l'ouverture du thorax on voit un épanchement pleurétique avec production de fausses membranes. Les animaux ne succombent pas toujours à l'inoculation et les chances de survie sont d'autant plus grandes que les animaux sont plus âgés. La nature du virus et la quantité injectée doivent aussi entrer en ligne de compte.

Voici un résumé rapide des expériences que nous avons faites sur ce point particulier. Avec du virus recueilli sur un bœuf tué à la seconde période de la maladie (hépatisation rouge), nous avons inoculé deux veaux qui sont morts au bout de trois semaines avec un œdème considérable ; avec le virus pris sur l'un deux, on en a inoculé trois autres qui meurent aussi après une maladie de vingt à vingt-huit jours. Avec la lymphe prise sur l'un de ces derniers, nous inoculons quatre veaux, dont l'un n'a présenté qu'un œdème limité, deux ont eu un œdème considérable, une température élevée, mais peu à peu sont revenus à la santé. Le quatrième est mort.

Un bœuf de trois ans, très maigre, inoculé avec la lymphe d'un veau mort après l'inoculation d'un virus conservé pendant un mois, a été très malade, a eu un œdème très considérable, mais s'est remis.

Ainsi, sur dix animaux inoculés avec du virus frais ou du virus conservé seulement pendant très peu de jours, nous avons eu six morts ; deux œdèmes très considérables qui auraient pu être utilisés si les veaux avaient été tués au moment où la maladie était en pleine évolution et où la température était entre 41°, 42° ; enfin deux cas dans lesquels l'œdème n'aurait pu être utilisé que pour un nombre restreint d'inoculations.

Avec un virus d'une autre provenance, nous avons inoculé

neuf bêtes d'âge différent, de 1 à 3 ans : quatre seulement sont mortes, deux veaux de 1 an ont eu un gros œdème, mais ne sont pas morts. Une génisse de 3 ans a eu un œdème limité; deux autres malgré un gros œdème sont revenus à la santé.

A quoi attribuer la différence de ces résultats? Pourquoi le virus recueilli dans le second cas a-t-il été moins actif que celui du premier?

Dans le premier cas la maladie était en pleine évolution, tandis que dans le second l'animal qui avait fourni le virus avait été malade pendant quelque temps déjà, et était peut-être sur le point de revenir à la santé; l'on sait du reste depuis longtemps que l'on obtient le meilleur virus en le prenant sur un animal qui n'a pas dépassé la seconde période de la maladie.

Il est donc probable que la lymphe, prise sur un animal à différentes périodes de la maladie, ne possède pas toujours la même virulence et de nouvelles expériences montreront sans doute que le maximum de virulence est atteint au moment où l'œdème continuant à augmenter, la température arrive à 41°, 42°. Nous pensons qu'un veau peut être tué lorsqu'il est arrivé à cet état avec un œdème assez étendu pour satisfaire aux besoins de la pratique.

Le virus sous-cutané protège-t-il aussi bien que le virus du poumon? Pour répondre à cette question, nous avons fait les expériences suivantes :

Nous avons inoculé à la queue avec le virus sous-cutané trois génisses âgées de 1 à 2 ans et deux taureaux de 1 an. Deux autres génisses témoins ont été aussi inoculées à la queue, mais avec du virus naturel. Les animaux inoculés avec de la lymphe sous-cutanée ont eu un très léger œdème de la queue limité au point d'inoculation, qui s'est montré quatre ou cinq jours après l'opération et a disparu le septième ou le huitième jour. Cet œdème était accompagné d'un peu de fièvre, la température ne dépassant pas 40°,6. Une des génisses, inoculées avec le virus du poumon présente les mêmes symptômes, mais l'autre a eu un œdème un peu plus consi-

dérable, s'étendant à environ 20 centimètres du point d'inoculation. L'opération sur cette génisse avait été faite avec un tube de verre, au lieu de se servir de la seringue comme pour les autres. Aussi il y avait eu une petite blessure saignante et l'os avait été plus ou moins touché pendant la petite opération ; pourtant la température s'était absolument comportée de la même façon que dans les cas précédents. Il restait à soumettre ces animaux à une seconde inoculation faite cette fois dans une région défendue. Après un intervalle de six semaines, ces sept veaux ont été inoculés derrière l'épaule avec environ 2 centimètres cubes de virus du poumon d'un bœuf péripneumonique.

Le même jour, avec une quantité égale du même virus, un second lot témoin de neuf animaux fut inoculé pour la première fois derrière l'épaule.

Un autre lot de quatre vaches qui avaient servi à des expériences avec le virus sous-cutané et qui, comme nous l'avons dit plus haut, avaient résisté à des inoculations faites derrière l'épaule, furent inoculées le même jour, avec la même dose du même virus, de sorte que nous avions d'un côté onze animaux protégés et, de l'autre, neuf non vaccinés. Les résultats ont été les suivants.

Parmi les vaccinés, deux eurent un très léger œdème au point de l'inoculation, mais survécurent, tandis que sur les neuf animaux témoins, quatre moururent avec l'œdème ordinaire, quatre eurent un œdème très étendu, mais revinrent à la santé, une génisse de 3 ans eut seulement un œdème limité et transitoire.

La conclusion à tirer de cette expérience est double ; elle montre d'abord que le virus sous-cutané et le virus naturel pris sur un cas spontané de péripneumonie ont le même effet et peuvent servir indifféremment pour l'inoculation préventive à la queue. Mais cette expérience nous montre de plus que l'immunité conférée par l'inoculation est solide, elle donne une nouvelle confirmation scientifique à ce qu'avait annoncé Willems, que les animaux inoculés à la queue peuvent braver ensuite les influences épizootiques avec impunité. Nous avons prouvé une fois de plus que des animaux

ainsi vaccinés pouvaient résister ensuite à l'inoculation d'un virus qui tue les 4/9 des animaux témoins.

On peut conserver la lymphe sous-cutanée dans de petits tubes stérilisés où elle est aspirée et recueillie avec pureté selon les procédés ordinaires, pendant vingt à vingt-cinq jours. Mais après cette période la virulence, qui a été toujours en diminuant, a presque complètement disparu ; en ajoutant de la glycérine au virus, on peut le conserver en plus grande quantité sans prendre toutes les précautions nécessaires pour le procédé précédent; mais même conservé dans ces conditions et à l'obscurité, le virus perd toujours son énergie, et rapidement. Il en est absolument de même si l'on ajoute des antiseptiques faibles, acide borique, etc., avec cette différence pourtant qu'il est difficile de graduer leur action, car il ne faut en mettre ni trop ni trop peu. Nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer pendant de longues périodes la méthode de la congélation indiquée par M. Laquerrière. Nous avons essayé à différentes reprises de dessécher rapidement le virus à l'étuve à 35°. En inoculant ensuite ce virus desséché à des veaux de 5 à 6 mois, il se montre en général stérile ; pourtant deux fois nous avons eu des œdèmes et même la mort dans un cas.

En 1882, M. Pasteur a démontré que les accidents fatals ou de dépréciation par la perte de la queue ne sont pas les effets de l'impureté du virus, comme on pourrait le croire ; si ces impuretés produisent quelque effet, ce n'est pas d'aggraver le mal mais plutôt de restreindre ses effets. Ces accidents sont dus à la virulence même du virus et par conséquent c'est le système actuel d'inoculation qui est défectueux. L'inoculation à la queue, tout en causant une mortalité minime, n'est pas sans danger et M. Pasteur pense qu'il n'est pas nécessaire de trouver, pour les éviter, un nouveau mode opératoire, mais qu'il faudrait modifier radicalement le système en atténuant la virulence de la lymphe. Ne trouverait-on pas cette atténuation en employant seulement le liquide sous-cutané, au lieu d'avoir recours au liquide pulmonaire? Lorsqu'un veau est inoculé avec le virus derrière l'épaule d'après la méthode de Pasteur, la mort arrive après 3 ou 4 semaines avec un gros

œdème. Le virus de l'œdème de ce premier veau, inoculé à un second animal, amène généralement la mort au bout d'un même espace de temps. Au troisième passage, la mort est beaucoup moins fréquente, au quatrième elle l'est encore moins, il en est de même pour la cinquième et nous n'avons jamais pu avoir la mort au sixième passage. Il est donc certain que le virus s'atténue par passages successifs sous-cutanés de veau à veau.

Nous avons à différentes reprises essayé de cultiver le virus de l'œdème, sans jamais y arriver. Mêmes résultats négatifs pour toutes les tentatives de cultures faites avec les différentes humeurs des animaux morts de la maladie, Pourtant plusieurs fois en semant le sang d'animaux morts avec l'œdème, et étant restés étendus pendant deux et même trois jours sur le lieu où ils étaient tombés épuisés, agonisants, nous avons pu obtenir une culture qui, inoculée au bout de quelques heures, provoquait chez le veau un œdème qui a toujours été limité, à peu près de la grandeur des deux mains, mais offrant les caractères anatomiques de l'œdème ordinaire; enfin deux fois des animaux qui avaient eu cet œdème ont été réfractaires à l'inoculation d'un liquide virulent. Le microbe trouvé dans ces cultures était un bacille poussant bien dans le bouillon, donnant une traînée blanche à la surface de la gélatine, mais sans liquéfaction. Nous ne savons s'il a quelque ressemblance avec l'un des microbes décrits par M. Arloing et provenant de poumons péripneumoniques.

En somme le procédé de M. Pasteur pour conserver le virus de la péripneumonie fonctionne en Australie et avec succès. Chaque jour on a preuve de son efficacité. Voici, entre beaucoup d'autres, un exemple démonstratif de ce fait :

Il y a quelques mois, environ 2000 vaches furent inoculées avec le virus d'un veau qui était le cinquième d'une série. Au moment du départ arrivaient 19 nouvelles vaches non vaccinées; les deux groupes partirent ensemble. Après 2000 kilomètres de marche, ces animaux arrivèrent à destination, les 2000 bêtes vaccinées étaient en bonne condition, tandis que sur les 19 non inoculées, 8 étaient mortes de la péripneumonie.

III

SUR UN STREPTOCOQUE PARTICULIER

TROUVÉ DANS LES ANGINES A FAUSSES MEMBRANES SEUL OU ASSOCIÉ AU BACILLE DE LA DIPHTÉRIE (DIPLOSTREPTOCOQUE)

Par **H. BARBIER**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

Dans un travail publié l'an dernier[1] j'avais montré qu'il existait dans certains cas de diphtérie, à côté du bacille de Lœffler, un streptocoque, jouissant de propriétés virulentes extrêmes. La gravité des types cliniques dans lesquels cet organisme se rencontrait associé au bacille diphtérique m'avait amené à distinguer des diphtéries pures, à bacille seul, et des diphtéries infectieuses, dont l'association du bacille et du streptocoque réalisait un des aspects. L'importance pronostique de cette association, bactériologiquement démontrée, était donc très grande, puisque tous les cas observés correspondaient à ce qu'on décrit dans les traités classiques sous le nom de diphtérie hypertoxique[2]. Ce streptocoque jouissait d'une virulence extrême, en particulier vis-à-vis des cobayes, qu'il tuait parfois plus vite que le bacille diphtérique, en injections sous-cutanées.

1. *Archiv. de méd. expériment.*, mai 1891.
2. Nous insisterons sur ce point que dans ces cas, il s'agit non pas de quelques colonies de streptocoques poussant sur les milieux de culture, ainsi qu'on peut en obtenir par exemple par l'ensemencement de la salive, mais d'une culture très riche et très serrée.

En étudiant cette année des angines à fausses membranes qui ne présentaient en aucune façon cet aspect grave et infectieux de la *diphtérie streptococcique*, nous avons obtenu par la culture un streptocoque, soit seul, soit associé au bacille de Lœffler, et qui, en raison même des circonstances où nous le trouvions, nous a paru mériter une étude spéciale. Ajoutons que nous avons pu le cultiver également après la mort, en ensemençant des mucosités du larynx, de la trachée ou du muco-pus des bronches, chez des enfants ayant succombé, opérés ou non, au pavillon de l'hôpital des Enfants-Malades.

Jusqu'à présent on n'a guère étudié ou admis que les propriétés pathogènes d'un seul streptocoque, — streptocoque pyogène, identifié lui-même au streptocoque de l'érysipèle. Cependant il est certain qu'on ne pourrait, sans forcer les analogies, ramener à celui-ci toutes les espèces qui prennent, dans les cultures ou dans le bouillon, la disposition en chaînettes.

Dans le travail auquel je faisais allusion tout à l'heure, j'en ai décrit une espèce sous le nom de streptocoque α, dont les cultures surélevées, d'aspect trouble, « ressemblant à des gouttes d'empois d'amidon », dont les caractères microscopiques diffèrent complètement de ceux du streptocoque pyogène[1].

J'en ai isolé dans un certain nombre de cas d'angines une troisième espèce qui se présente sur gélose, sous forme de colonies transparentes comme des gouttes de rosée et dont les caractères microscopiques sont également dissemblables, etc. Je rappellerai également la tentative de Lingelsheim[2], divisant les streptocoques en streptocoques courts et longs; ceux-ci étant les seuls à jouir de propriétés pathogènes, et ne troublant pas le bouillon de cultures, etc.

Il y avait donc lieu de rechercher si le streptocoque de ces angines pseudo-membraneuses présentait les mêmes caractères, cultures et inoculation, que celui que j'avais isolé

1. Ce streptocoque existe en ce moment, — juillet-août, — dans la bouche de tous les enfants rougeoleux que j'examine dans le service de M. Descroizilles suppléé par M. Gilbert à l'hôpital des Enfants-Malades.
2. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1891.

l'an dernier, ou bien si ce micro-organisme jouissait de propriétés particulières, suffisantes pour le caractériser, et pour le différencier du précédent.

En l'examinant sur les milieux solides il se présente toujours au microscope sous l'aspect de diplocoques, ou de courtes séries de diplocoques. Dans le bouillon on l'obtient sous forme de longues chaînettes, mais toujours formées de diplocoques placés bout à bout. Aussi, pour la commodité de la description, le désignerons-nous sous le nom de *diplostreptocoque*.

II

Caractères des cultures fournies par les exsudats. — Les colonies du diplostreptocoque sont souvent difficiles à distinguer sur les différents milieux, masquées qu'elles sont par le développement exubérant d'autres micro-organismes de la bouche.

C'est sur le sérum sanguin gélatinisé de Lœffler que le développement se fait le mieux, et que la séparation en est le plus facile. Entre les colonies de diphtérie, ou autres, on voit des colonies transparentes qu'on peut isoler et transplanter. Il est bon de dire qu'elles sont peu appréciables pour un œil non prévenu ; et pour les déceler il est utile de se servir de la loupe.

Caractères des cultures pures. — Sur *sérum de Lœffler*, le développement est rapide, manifeste au bout de vingt-quatre heures, et se continuant les jours suivants, donnant alors une surface *étalée et comme vernissée*. Le lendemain de l'ensemencement on a des colonies larges, étalées ou séparées les unes des autres, surtout à la partie supérieure de la substance nutritive. Sur le reste de celle-ci, leurs bords se confondent, de façon à former déjà une couche uniforme, qui s'accuse les jours suivants. A ce moment on ne distingue plus trace de colonies séparées, mais un enduit, brillant, vernissé, étalé en surface, sans rejoindre cependant les parois du tube. La transparence est telle, qu'en mettant le tube

entre le jour et l'œil, c'est à peine si on aperçoit un léger flou. Le liquide du fond est louche et contient des flocons en suspension.

Si on racle cette couche brillante avec l'aiguille de platine, on constate que celle-là est peu épaisse, et qu'elle n'offre par la saillie centrale et l'aspect en terrasse du streptocoque du pus ensemencé dans les mêmes conditions. L'aiguille rapporte également moins de semence.

Sur sérum pur gélatinisé, on obtient un développement médiocre.

Sur gélose glycérinée (à 6 p. 100, + p. 100 : pept. 1 gramme; sucre 1 gramme; sel 1,50) le développement est très abondant. Les colonies se fusionnent de façon à former une strie plus ou moins large, transparente, à reflets bleutés. A la partie supérieure du tube, les colonies restent séparées, plus épaisses au centre, mais toujours transparentes et sans reflet brunâtre, atteignant souvent la grosseur d'une lentille.

Sur gélose non glycérinée le développement est beaucoup plus maigre, mais les colonies gardent leur caractère.

Sur gélatine inclinée à la température du laboratoire, le développement est nul ou très lent : on voit alors apparaître au fond du tube quelques colonies qui se fusionnent.

A 25°, la culture se fait sous l'apparence de fines colonies séparées. Même aspect dans les cultures par piqûre ou les cultures anaérobies.

Sur pomme de terre, à 35°, la culture reste douteuse, on observe bien un état brillant de la surface dans les jours qui suivent l'ensemencement, mais rien de plus. Cependant le microbe y vit : car au bout de quatre ou cinq jours, en raclant la surface ensemencée, et en colorant le suc obtenu avec de la fuchsine on constate l'existence de nombreux diplocoques ; et l'ensemencement sur sérum de Lœffler donne un développement aussi abondant qu'en prenant la semence sur un tube d'agar glycériné de même date.

Dans du bouillon, à 35°, le développement se fait sous forme de grumeaux visqueux, dissociables facilement par l'agitation, et *troublant alors le liquide*. Par le repos les flocons

se tassent au fond du récipient et le liquide s'éclaircit en partie.

Le lait ensemencé, exposé à 35°, *se coagule au bout de quatre ou cinq jours*; il se sépare un liquide clair (petit-lait) du caillot blanc.

Le diplostreptocoque conserve pendant longtemps le pouvoir de se reproduire. Tandis que les cultures du streptocoque des angines diphtériques hypertoxiques étaient stériles au bout de cinq à six jours, celles du diplostreptocoque vieilles de vingt jours donnent à l'ensemencement les mêmes résultats qu'une culture récente; mais, passé ce temps, ceux-ci deviennent inconstants.

Aspect microscopique. — Pris sur un milieu solide, le diplostreptocoque se présente toujours sous l'aspect d'un diplocoque, immobile, paraissant non capsulé. Les deux grains en sont espacés, égaux, arrondis, très petits, plus petits généralement que ceux du streptocoque pyogène. Les diplocoques peuvent être formés de grains plus ou moins gros, mais toujours égaux entre eux pour un même élément; quelquefois ceux-ci sont un peu allongés et donnent à l'organisme dans son entier l'aspect d'une diplobactérie.

Dans le bouillon, il se dispose en chaînettes, mais toujours sous forme de diplocoques placés bout à bout, égaux entre eux dans une même chaînette; deux chaînettes voisines pouvant être composées d'ailleurs d'éléments plus ou moins gros.

L'espace qui sépare les grains entre eux est plus ou moins grand, mais toujours perceptible, sauf quand les diplocoques sont vus en perspective et où l'on peut croire à la présence d'éléments simples allongés ou ovalaires. Sur milieu solide les chaînettes sont plus courtes, rectilignes, ou à cassures brusques. Les chaînettes longues, régulières, composées de 15, 20 diplocoques ou davantage, peuvent être brisées au point d'union de deux diplocoques, ou comme disloquées par la présence en travers d'un diplocoque détaché du reste : elles n'offrent pas les inflexions élégantes du streptocoque du pus, mais paraissent plus souvent en zigzag.

Dans le pus des lapins qui ont servi aux expériences, on ne trouve guère que des diplocoques, rarement des chaînettes, et dans ce cas elles sont toujours très courtes.

Le diplostreptocoque se colore bien par les couleurs d'aniline, il ne se décolore pas par la méthode de Lœffler, mais sous l'action de la liqueur de Gram, les préparations colorées au violet de gentiane pâlissent énormément, au point qu'elles se décolorent presque complètement.

III

Virulence du diplostreptocoque. — Les injections sous-cutanées des cultures récentes ne sont pas pathogènes pour la *souris* (1/2 cc. d'une culture sur sérum sous la peau à la base de la queue); pour le *rat* (1 cc.), pour le *cobaye* (1,5 cc. dans le tissu cellulaire de la cuisse).

Chez le lapin, en inoculation dans l'oreille, il s'est développé constamment des phénomènes inflammatoires, aboutissant rapidement à un abcès limité, ou à un véritable phlegmon de l'oreille, avec escarre de la peau.

	AGE DE LA CULTURE.	MILIEU.	ORIGINE.	QUANTITÉ.	RÉSULTATS.
Lapin 1.	24 h.	Sérum Lœf.	Angine.	1 cc.	Phlegmon diffus de l'oreille; pertes de substance de la peau. Mort dans le marasme, le 20 avril, un mois et 20 jours après l'inoculation.
Lapin 2.	24 h.	Sérum Lœf.	Trachée.	1 cc.	Abcès de l'oreille, formé le 3e jour, ouvert spontanément le 4e jour, guéri au 20e jour.
Lapin 3.	5 jours.	Sérum Lœf.	Bronches.	1 cc.	Abcès non ouvert et existant encore 2 mois après, gros comme une noisette.

Dès le lendemain l'oreille des animaux est tombante, œdématiée, épaissie, congestionnée, donnant à la main la

sensation d'un velours épais. Ces phénomènes sont surtout marqués au point d'inoculation. Le troisième jour l'abcès est formé, localisé ou non.

Les accidents généraux immédiats ont été : l'amaigrissement dès les premiers jours, et une diarrhée apparaissant le second jour pour cesser les jours suivants.

Les lapins 2 et 3 se sont remis assez vite, le lapin 1, au contraire, est arrivé rapidement à un degré d'émaciation extrême, et son oreille, dont la peau s'est parcheminée par place, avec escarrification et troubles trophiques des poils, a suppuré abondamment.

Le pus de ces abcès a montré au microscope, après coloration, par la méthode de Lœffler, la présence de nombreux diplocoques, pas ou peu de chaînettes courtes. L'ensemencement a donné une culture pure du microbe.

Les propriétés virulentes du diplostroptecoque semblent se conserver assez longtemps; une culture de 22 jours, inoculée dans l'oreille d'un lapin (n° 4) s'est montrée, il est vrai, atténuée, cependant elle a provoqué la formation d'un petit abcès, sans réaction générale sensible, et qui s'est guéri spontanément.

Inoculations sur les muqueuses après cautérisation légère. — *Chez 4 cobayes femelles*, sur le vagin je n'ai obtenu qu'une inflammation très légère, sauf chez le cobaye 174, chez qui le 3e jour on put enlever, à l'orifice du vagin, une fausse membrane grosse comme une petite lentille et en forme de trèfle.

Par contre, chez *deux pigeons* inoculés sur la muqueuse buccopharyngée préalablement cautérisée au moyen d'un fil de platine chauffé, j'ai obtenu la production de fausses membranes.

Celles-ci se sont développées aux lieux de cautérisation, sous l'aspect de membranes blanches, ne dépassant pas la muqueuse cautérisée, et qu'on pouvait enlever facilement.

Le lendemain, dans l'un et l'autre cas, elles s'étaient reproduites, quoique moins étendues que la première fois. Elles ne se sont pas reformées par la suite.

Si l'on ne tient compte que de l'aspect microscopique et du caractère de culture — en particulier dans le bouillon — du diplostreptocoque, il devrait se ranger dans la classe des *streptocoques courts de Lingelsheim*. Comme ceux-ci il se présente surtout — sur les milieux solides — sous forme de diplocoques, ou de chaînettes courtes; et comme ceux-ci encore il trouble le bouillon de culture. Mais il s'en distingue en ce qu'il donne des chaînettes très longues dans le bouillon et dans le liquide que renferment les tubes de sérum ; de plus, contrairement aux propriétés des streptocoques courts, il est pathogène pour le lapin[1].

D'autre part, si l'on compare les propriétés pathogènes que nous avons reconnues l'an dernier au streptocoque β, avec celles de diplostreptocoque, on ne trouve entre ces deux micro-organismes aucun point de comparaison. Le streptocoque β (pyoseptique?) était ultra-virulent pour le cobaye, le diplostreptocoque est inoffensif, du moins dans les conditions de l'expérience. Je sais qu'on ne peut établir des différences spécifiques basées uniquement sur les caractères de virulence qui sont variables dans une même espèce. Cependant, si on les rapproche de l'aspect microscopique du diplostreptocoque; des caractères tirés des cultures sur sérum Lœffler et dans le bouillon, et de son action sur le lait qu'il coagule, on pourra en tirer un certain nombre de preuves ayant une valeur pour le différencier.

Quoi qu'il en soit d'ailleurs, au point de vue de la pathologie générale, son association avec le bacille diphtérique ne donne pas lieu à la forme redoutable que nous avons tenté de séparer l'an dernier sous le nom de diphtérie streptococcique. Sa présence complique donc encore davantage le diagnostic bactériologique des angines à fausses membranes.

Dans un cas nous l'avons isolé à l'état de culture pure

1. Ce travail était écrit quand j'ai pris connaissance du mémoire de MM. d'Espine et Marignac, paru dans le numéro précédent de ces archives. Je n'ai pas besoin de faire ressortir l'analogie du diplostreptocoque que je décris et des streptocoques des souches VIII, IX, X de ce *Mémoire*, streptocoques que ces observateurs placent, en considérant la grosseur des grains [0 μ, 8], entre le streptocoque pyogène [1 μ et plus] et le streptocoque de la scarlatine qu'ils ont décrits [0 μ, 7].

d'emblée chez une petite fille du pavillon de diphtérie[1], sans bacille de Lœffler. Rapprochant ce cas des résultats obtenus chez le pigeon par son inoculation sur une muqueuse traumatisée, on peut l'admettre au nombre des agents microbiens pouvant déterminer la formation des fausses membranes.

1. Je tiens à remercier ici MM. les chefs de service de l'hôpital des Enfants-Malades et en particulier MM. Descroizilles et Ollivier de leur accueil bienveillant. Une omission matérielle m'a seule empêché de m'acquitter de cette dette de reconnaissance l'an dernier. Je n'aurais garde non plus d'oublier la surveillante du pavillon de diphtérie, Mlle Daussoir, qui facilite beaucoup par sa complaisance les recherches des travailleurs.

IV

NOTE SUR LES
LÉSIONS DES NERFS DANS LE TÉTANOS

Par Ch. ACHARD

Le récent travail de M. Autokratow, paru dans le dernier numéro de ces *Archives*, me remet en mémoire quelques recherches que j'ai eu l'occasion de faire, il y a plusieurs années, sur les lésions du système nerveux dans le tétanos [1]. Il me semble que les résultats expérimentaux obtenus par cet auteur sont de nature à les éclairer, bien qu'elles aient été entreprises dans une direction fort différente.

Les faits que j'ai étudiés sont purement anatomiques. Ils sont au nombre de quatre. Je dois les deux premiers à l'obligeance de M. Berger, alors chirurgien de Bicêtre, qui voulut bien me confier l'examen du système nerveux de ses malades. En voici le résumé succinct :

Observation I. — Homme de 60 ans, entré en août 1884 à l'infirmerie de Bicêtre, dans le service de M. Berger, pour une plaie de la partie interne de la main. Une huitaine de jours après son entrée, apparition du tétanos. M. Berger fait la résection du nerf cubital à la partie supérieure de l'avant-bras. Mort 24 heures après. — Autopsie : congestion cérébrale et méningée, teinte hortensia et état sablé. Pas de lésion histologique des centres nerveux.

Dans le segment réséqué du nerf cubital, dissocié intégralement, on trouve un très petit nombre de tubes (une dizaine) présentant les lésions de la dégénération wallérienne, à un stade qui correspond au 12e jour après la section chez le chien. Lésions identiques comme degré

1. Elles ont fait l'objet d'un mémoire inédit, présenté au concours des prix de l'Internat, le 15 août 1886.

et comme proportion dans deux autres segments du même nerf, examinés au voisinage de la plaie et à la partie inférieure du bras.

Le nerf médian contient des tubes dégénérés en nombre notablement plus grand que le cubital. Il en est de même du radial.

Il est à remarquer que la plaie était strictement comprise dans le territoire innervé par le cubital.

Obs. II. — Garçon de 15 ans, entré en septembre 1884, dans le service de M. Berger, pour une plaie de la paume de la main. Pris de tétanos, il survit 3 semaines et meurt alors que la plaie était complètement cicatrisée. — Autopsie : épanchement sanguin récent sous la pie-mère, à la base de l'encéphale; congestion des méninges et de l'écorce cérébrale, congestion de la moelle. Pas de lésions histologiques de la moelle ni du bulbe; il y a seulement une dilatation très marquée des espaces périvasculaires.

Les nerfs médian et cubital, sectionnés par le traumatisme, présentent, au niveau de la cicatrice palmaire, des névromes terminaux, dans lesquels presque tous les tubes à myéline sont en pleine dégénération. Sur le nerf cubital, à 4 centimètres au-dessus de la cicatrice, presque tous les tubes sont altérés. Au contraire, sur le nerf médian, à 5 cent. au-dessus, la plupart des tubes sont sains.

Obs. III. — Garçon de 9 ans, entré en août 1885 à l'hôpital Trousseau dans le service de M. Cadet de Gassicourt (les pièces m'ont été obligeamment confiées par mon collègue le Dr Eug. Révilliod, de Genève). Cet enfant s'est mordu la langue en tombant; deux incisives ont été brisées et la langue porte une petite plaie sur son bord gauche. Trois jours après, trismus, puis contractures généralisées. Mort 11 jours après l'accident. — Autopsie : congestion générale des centres nerveux. A l'examen histologique, dans le bulbe et la protubérance, les cellules nerveuses sont normales, les espaces périvasculaires sont notablement dilatés. De plus, au niveau des origines inférieures de l'hypoglosse, les gaines périvasculaires sont bourrées de globules blancs, et la substance nerveuse voisine est infiltrée par des noyaux abondants.

Des filets nerveux ont été recueillis des deux côtés de la langue; au niveau des arcades anastomotiques des nerfs lingual et hypoglosse. Du côté de la plaie, ils contiennent quelques tubes nettement dégénérés; du côté opposé ils paraissent sains, à l'exception peut-être d'un très petit nombre de tubes dont les lésions restent douteuses.

Obs. IV. — Garçon entré en février 1885 à l'hôpital Trousseau dans le service de mon maître M. Lannelongue, pour des brûlures peu profondes, disséminées sur le membre supérieur droit et remontant jusqu'au bras. Mort du tétanos au bout de 5 jours. — Autopsie : pas de lésion notable des centres nerveux. A l'examen histologique, dans les

cornes antérieures de la moelle, à la région cervicale, quelques cellules sont tuméfiées, sans prolongements et d'aspect vitreux.

Les troncs nerveux du cubital et du musculo-cutané ont été recueillis à la partie moyenne du bras. Le cubital contient quelques tubes dégénérés. Le musculo-cutané est absolument sain.

Le fait qui se dégage le plus nettement de ces examens histologiques, c'est l'existence de lésions dégénératives non seulement dans les nerfs se distribuant au territoire de la blessure, mais aussi dans les nerfs voisins. Il y a longtemps que les altérations des nerfs sont signalées dans le tétanos. Sans parler des faits anciens, dépourvus de contrôle histologique, sans parler même de faits plus récents, mais dans lesquels l'examen des nerfs n'a pas été pratiqué suivant une technique irréprochable et par la méthode de la dissociation, deux observations publiées en 1888, en même temps qu'un cas négatif, par MM. Pitres et Vaillard [1], démontrent la présence de lésions offrant, au point de vue du siège et de l'étendue, de grandes analogies avec celles que nous venons de décrire.

Un autre fait non moins évident, c'est le peu d'importance de ces lésions : en effet, dans notre premier cas, sans la précaution de dissocier en totalité le nerf cubital, la minime altération eût été méconnue. C'est même peut-être ce qui explique les résultats entièrement négatifs de certains examens pratiqués d'ailleurs dans de bonnes conditions, notamment par M. Joffroy (1870) et par M. Poncet (1881).

Mais s'il est hors de doute que des lésions des nerfs peuvent se rencontrer — fréquemment peut-être — dans le tétanos, l'explication qui convient à ce fait n'apparaît pas avec la même évidence.

On parlait autrefois de névrite ascendante ; mais l'existence de cette dernière, au moins en fait d'altérations parenchymateuses, est contraire aux données expérimentales ; on ne peut guère admettre que des lésions ascendantes d'inflammation diffuse au voisinage de la plaie. On ne saurait même rajeunir cette théorie en comparant le tétanos à la rage : s'il

1. A. Pitres et L. Vaillard, *Contrib. à l'anat. patholog. du tétanos traumatique* (*Arch. génér. de médecine*, mai 1888, p. 513).

est vrai que le virus rabique se propage par voie nerveuse suivant une marche ascendante, et que les nerfs puissent présenter la trace de cette propagation, rien de semblable n'a lieu dans le tétanos où la substance nerveuse ne contient pas le virus, où les altérations des nerfs périphériques sont exclusivement parenchymateuses et offrent tous les caractères de la dégénération descendante. Comment d'ailleurs expliquer, par voie ascendante, le développement de lésions dans des nerfs qui ne se distribuent pas à la zone blessée[1]?

D'autre part ces névrites ne sont pas limitées exclusivement au voisinage de la blessure; on peut les observer à une assez grande distance de celle-ci (par exemple sur le cubital dans notre premier cas). Si l'on rapproche cette circonstance de la constatation faite assez souvent dans les centres nerveux, et notamment dans deux de nos cas, de lésions histologiques légères, mais correspondant par leur siège aux nerfs malades, on sera conduit à considérer comme vraisemblable l'origine centrale de ces névrites. D'autant plus que le rôle des centres nerveux (troubles dynamiques ou lésions matérielles) n'est plus à négliger dans la pathogénie des névrites périphériques.

Mais une dernière question reste à résoudre et ce n'est pas la moins obscure. Comment le tétanos produit-il les altérations fonctionnelles ou organiques des centres nerveux, qui entraînent la dégénération de quelques fibres? C'est ici que les recherches de M. Autokratow peuvent apporter quelques éclaircissements.

Ses expériences établissent que dans le tétanos, au moins au début, les centres nerveux déterminent des contractures, non parce qu'ils sont directement atteints par le poison, mais parce qu'ils sont irrités par voie réflexe. Or une explication semblable est susceptible d'être adaptée aux névrites. On doit remarquer à ce propos qu'il existe une série de faits pour lesquels cette même théorie a été émise et étayée précisément

1. Dans l'obs. I, on remarque même que, bien que le traumatisme eût exclusivement porté sur le territoire du cubital, les altérations étaient plus marquées dans le médian.

sur des expériences conduites d'une manière analogue [1]. Tels sont les faits d'amyotrophie d'origine articulaire [2]. On admet donc que des phénomènes dégénératifs peuvent être produits, de même que des phénomènes spasmodiques, par l'intermédiaire d'une action réflexe dont le centre est dans la moelle, et que très souvent ces deux ordres de phénomènes existent concurremment, mais dans des proportions parfois très inégales, au point que les uns arrivent à masquer complètement les autres. Ainsi, dans le tétanos, l'irritation venue de la périphérie, et transmise aux éléments centraux, y produirait surtout l'excitation spasmogène et très accessoirement la perte du pouvoir trophique. On s'expliquerait ainsi le rapport constaté entre le siège des lésions nerveuses et celui de la blessure, les parties du système nerveux correspondantes à la plaie devant être les premières et les plus fortement atteintes [3].

Ce n'est là sans doute qu'une hypothèse, et nous sommes loin de nous dissimuler que les faits rapportés ci-dessus n'en permettent pas, à eux seuls, la vérification, parce qu'ils sont en trop petit nombre, parce qu'ils sont incomplets, l'examen n'ayant pas porté comparativement sur des nerfs éloignés des régions blessées. Aussi la présente note a-t-elle surtout pour objet de diriger de ce côté l'attention des observateurs.

1. Raymond, *Rev. de médecine*, 1890, p. 374. — Duplay et Cazin, *Arch. génér. de médecine*, 1891, vol. I, p. 5. — Hoffa, *Congr. des chirurg. allemands*, Berlin, juin 1892.

2. Nous avons développé cette théorie, M. Joffroy et moi, pour les amyotrophies des hémiplégiques, dans un mémoire paru dans ces *Archives* (nov. 1891, p. 780).

3. Cette interprétation n'exclut nullement d'ailleurs, la possibilité d'une action directe, exercée par le poison tétanique sur les centres nerveux, et se superposant à l'irritation réflexe.

V

CONTRIBUTION A L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE[1]

Par M. A. JOFFROY

Médecin de la Salpêtrière.

L'année dernière au Congrès de Lyon, lors de la discussion des rapports de la paralysie générale et de l'alcoolisme, et cette année à la Société médicale des hôpitaux de Paris, à propos de la discussion des rapports du tabes et de la paralysie générale, j'ai soutenu l'opinion, défendue par un certain nombre de médecins français et étrangers, que la paralysie générale est caractérisée anatomiquement par une lésion des éléments nobles, cellules nerveuses et tubes nerveux; que c'était là la lésion primitive, la lésion la plus importante et que les lésions de la névroglie et même des vaisseaux n'étaient, quelle que soit leur intensité, que des lésions secondaires et d'ordre moins important. La démonstration de cette donnée est d'autant plus difficile qu'en général l'autopsie se fait après une durée prolongée de la maladie et qu'alors les lésions vasculaires sont plus prononcées, l'encéphalite interstitielle est plus intense et que ces lésions masquent pour ainsi dire les altérations des éléments nobles. Cependant il arrive que les choses ne se passent pas ainsi et que la distribution des lésions est plus favorable à la démonstration. J'ai eu l'occasion de recueillir un cas de ce genre, se présentant avec des particularités anatomiques intéressantes qui me paraissent non seulement justifier l'opinion que la paralysie générale est une

1. Communication faite au *Congrès des aliénistes à Blois*, août 1892.

encéphalite parenchymateuse, mais une maladie de tout un système anatomique de l'axe cérébro-spinal.

Voici d'abord le résumé de l'observation de ma malade, avec la relation de l'autopsie et des recherches histologiques des centres nerveux.

Paralysie générale. — Atrophie musculaire de la main gauche. — Altérations des cellules nerveuses de l'encéphale et de la moelle. — Atrophie des grandes cellules motrices de la corne antérieure gauche de la moelle cervicale.

La nommée X... est entrée dans mon service de la Salpêtrière en 1885, à l'âge de 33 ans. Elle exerçait la profession de lingère. Ses antécédents héréditaires sont mal connus, mais dans ses antécédents personnels, il y a lieu de mentionner une syphilis bien caractérisée survenue vers l'âge de 24 ans avec accidents secondaires très accusés et longtemps persistants. Elle a été soignée régulièrement, et depuis quelques années elle se portait bien lorsque, quelques mois avant son entrée à l'hôpital, on remarqua des troubles de la parole et un tremblement des mains qui s'accentua assez pour l'empêcher de continuer à se livrer à ses travaux de couture. La malade n'est nullement alcoolique.

Quand je la vis pour la première fois, elle présentait les symptômes classiques de la paralysie générale : de l'inégalité pupillaire, avec insensibilité de la pupille à la lumière ; des troubles bien accusés de la parole devenue embarrassée, traînante, irrégulière, avec impossibilité de prononcer nettement certains mots, du tremblement de la langue et des lèvres, des contractions fibrillaires accusées surtout au niveau de la lèvre inférieure et du menton, du tremblement des mains avec diminution notable de la force musculaire, un peu d'irrégularité de la marche ne s'accentuant pas par l'occlusion des yeux et enfin des troubles psychiques caractérisés par l'affaiblissement de la mémoire et de l'intelligence, des préoccupations hypocondriaques et du délire des grandeurs.

Dans les derniers temps, les symptômes s'étaient rapidement aggravés, probablement à cause de la situation misérable à laquelle la suppression de son travail avait réduit la malade. Aussi son entrée à l'hôpital fut-elle suivie rapidement d'une amélioration très notable, sans que cependant on ait institué aucun traitement. Ce n'est, en effet, que six semaines plus tard que la malade fut soumise sans succès à l'iodure de potassium et aux frictions hydrargyriques.

Dans le courant de l'année 1886, on note deux périodes d'agitation avec insomnie que l'on réussit à calmer par l'administration de fortes doses de chloral et d'antipyrine.

En 1887, il se développa des accidents syphilitiques à la langue, aux lèvres, ainsi que sur les fesses et la partie des cuisses qui était conti-

nuellement en contact avec l'urine, la malade étant devenue gâteuse et gardant le lit à cause de la faiblesse des membres inférieurs. Ces accidents disparurent rapidement sous l'influence du traitement ioduré.

En 1888, il se produit une rémission, et la malade peut se lever et marcher dans la salle en se tenant aux barreaux des lits.

Pendant tout ce temps les symptômes psychiques conservent le même caractère et ne présentent que des variations d'intensité.

En 1890, la faiblesse musculaire devient très accusée, à ce point que la malade ne peut plus porter les aliments à la bouche et que non seulement la marche mais la station debout sont complètement impossibles. Les réflexes patellaires restent normaux à gauche, un peu exagérés à droite.

Au commencement de 1891, l'affaiblissement augmente encore. C'est tout ce que peut faire la malade que de soulever le talon au-dessus du plan du lit. Au dynamomètre, on obtient une pression maximum de 10 kilogrammes à droite et seulement de 5 à gauche. Pas de modifications profondes de la sensibilité de la peau et des muqueuses. Le goût et l'odorat paraissent obtus.

L'acuité visuelle semble assez bonne des deux côtés. La pupille droite est régulière, avec un diamètre de 4 millimètres environ, avec conservation à peu près normale des réflexes pupillaires à la lumière et à l'accommodation. A gauche, au contraire, la pupille dilatée a un diamètre de 8 millimètres, un contour irrégulier, et ne réagit plus ni à la lumière ni à l'accommodation.

Il n'y a de lésions ni du fond, ni des milieux de l'œil.

La parole est traînante, presque inintelligible, surtout pour les mots un peu longs dont la malade ne prononce bien que la première ou la seconde syllabe.

L'écriture est impossible et les quelques lettres tracées et reconnaissables ne correspondent pas au mot que la malade cherche à écrire.

La langue est mue difficilement, mais n'est pas atrophiée.

A la main gauche, on note une diminution du volume de l'éminence thénar, appréciable surtout au niveau du premier interosseux, avec mouvements fibrillaires spontanés ou faciles à provoquer.

Dans les mois qui suivirent, l'état resta d'abord stationnaire, puis l'atrophie de la main gauche fit des progrès très notables.

Il se produisit alors une gibbosité bien accusée au niveau de la huitième vertèbre dorsale, analogue à celle d'un mal de Pott.

En avril, des eschares se montrèrent à la partie supérieure des fesses et à la région sacrée, et, malgré toutes les précautions que l'on put prendre, elles firent de rapides progrès.

Vers cette époque, on trouva un matin la malade plongée dans un état comateux sans déviation des yeux ni de la tête. Après quelques jours, cet état fut remplacé par de l'agitation avec cris. Puis l'état général s'aggrava, les eschares des fesses s'agrandirent, il s'en développa

au niveau de la gibbosité dorsale, au niveau des talons et des coudes, et c'est dans ces conditions que la mort survint en mai 1892.

L'autopsie fut pratiquée vingt-quatre heures après la mort.

Les parois du crâne sont très épaisses. La dure-mère présente seulement des traces de congestion. Les artères de la base ne sont nullement athéromateuses. Les méninges présentent à un certain degré l'état laiteux, avec un peu de sérosité louche dans le fond des sillons. La pie-mère est très adhérente à la substance cérébrale et on ne peut décortiquer le cerveau; on réussit seulement à enlever quelques lambeaux de pie-mère qui entraînent de la substance cérébrale.

L'examen à l'œil nu des coupes du cerveau montre qu'il n'y a aucune lésion en foyer, et on ne remarque rien autre qu'un état piqueté de la substance centrale, qui paraît dû à l'agrandissement des espaces vasculaires, principalement dans les noyaux articulaires.

Il n'y a pas de granulations de Joire à la surface de l'épendyme. La moelle ne présente aucune lésion à l'œil nu, si ce n'est un peu d'épaississement des méninges au niveau de la queue de cheval.

Au niveau de la gibbosité, les vertèbres sont affaissées, friables, avec lacunes dues à l'agrandissement des aréoles du tissu spongieux. Il n'y a pas de pachyméningite à ce niveau, et l'on ne voit ni à la surface ni dans la profondeur de la vertèbre aucun noyau tuberculeux.

Les poumons présentent aux sommets de petits noyaux caséeux et aux bases de la congestion avec noyaux récents de broncho-pneumonie.

La rate présente à sa surface deux petits nodules fibreux, gros comme un pois, semblables à des cicatrices de gomme.

Dans les autres organes il n'y a rien à signaler.

Les muscles de l'éminence thénar de la main gauche sont pâles, jaunâtres et très amaigris. Ceux du côté opposé présentent l'aspect normal. Les dissociations faites à l'état frais montrent, dans les muscles malades, des fibres de très petit diamètre dont la plupart ont conservé leur striation, pendant que d'autres moins nombreuses sont remplies de granulations et n'offrent plus trace de striation. Les noyaux sont très multipliés. Dans les nerfs correspondants on trouve, à côté de tubes sains, des tubes dégénérés avec des boules graisseuses, prolifération nucléaire et segmentation ou résorption du cylindre-axe.

Après durcissement du cerveau et de la moelle, des coupes furent pratiquées dans les circonvolutions frontales, dans les circonvolutions ascendantes et dans les différentes régions de la moelle.

Sur les coupes des circonvolutions on constatait des altérations excessivement peu avancées des vaisseaux et de la névroglie, tandis qu'au contraire les cellules nerveuses étaient en grand nombre, et pour un certain nombre profondément atteintes.

Les gaines vasculaires étaient très élargies et renfermaient pour la plupart un vaisseau revenu sur lui-même dont les parois étaient en

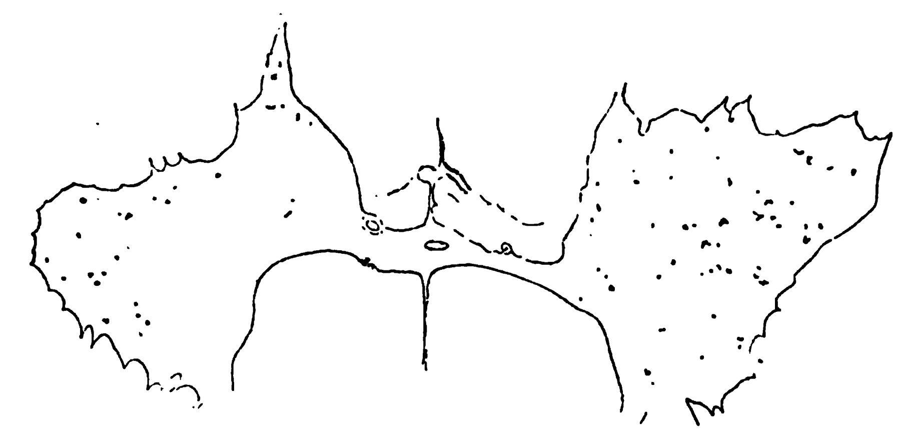
général très peu altérées. Dans la gaine lymphatique on voyait un exsudat avec des leucocytes plus ou moins reconnaissables.

La névroglie présentait une prolifération des noyaux, principalement au voisinage des vaisseaux; mais cette prolifération était si peu abondante que c'est à coup sûr l'un des cerveaux de paralytiques où il m'a été donné d'observer la lésion à un moindre degré.

Les grandes cellules nerveuses à prolongements multiples étaient, les unes très pigmentées, d'autres manifestement atrophiées, comme rétractées, avec disparition de leurs prolongements, quelques-unes étaient réduites à une petite masse vitreuse, dans laquelle on ne distinguait généralement plus ni noyaux ni nucléole.

De même pour les petites cellules nerveuses, elles se montraient en grand nombre complètement granuleuses, atrophiées, prenant mal la substance colorante et entourées, comme dans la description qu'en a donnée M. Klippel, de noyaux plus ou moins nombreux, d'aspect jeune, et formant parfois à la cellule malade une véritable couronne. Enfin, un certain nombre de ces cellules manquaient sur la préparation; mais ici peut-être y a-t-il quelques réserves à faire, les résidus des cellules malades et atrophiées ayant pu disparaître pendant les manipulations nécessitées par la préparation des pièces.

Au voisinage de la surface des circonvolutions les tubes nerveux n'existent plus qu'en petit nombre.



Cornes antérieures de la substance grise de la moelle épinière à la région cervicale. Atrophie et disparition d'un grand nombre de cellules motrices de la corne gauche. (Dessin fait à la chambre claire par M. Achard.)

L'examen des coupes de la moelle nous réservait l'explication de l'atrophie musculaire de la main gauche. A la région cervicale, principalement dans sa moitié inférieure, on constatait une diminution très appréciable de l'étendue de la corne antérieure gauche, avec une lésion

des grandes cellules motrices anologues à celle que l'on constate dans la paralysie infantile. Tandis que le groupe externe des grandes cellules motrices de la corne antérieure était très fourni à droite, celui de gauche n'était constitué que par des cellules moins nombreuses, au moins de moitié, et encore ces cellules se présentaient-elles pour la plupart avec des caractères très accusés d'altération atrophique, pigmentation, perte des prolongements, diminution de volume, état vitreux, etc. On peut se faire une idée de l'ensemble de la lésion en examinant le dessin ci-dessus des cornes antérieures droite et gauche, avec leurs grandes cellules motrices.

Ce n'est pas du reste seulement dans la corne antérieure gauche de la substance grise que ces altérations se rencontraient, elles existaient aussi, quoique à un moindre degré, dans les cellules motrices de la corne antérieure droite, ainsi que dans les cellules nerveuses de la corne postérieure qui étaient pigmentées d'une façon tout à fait anormale; et cette pigmentation des cellules à ce degré d'exagération se rencontrait ainsi plus ou moins dans toute l'étendue de la moelle.

Les vaisseaux de la pie-mère médullaire étaient distendus et présentaient un épaississement assez marqué des parois ; mais c'est dans l'épaisseur même de la moelle, à la région cervicale, dans le groupe vasculaire qui se trouve à gauche et en avant du canal central, que cette altération des parois artérielles se présentait avec plus d'intensité. Là, la paroi était très épaissie et toute la membrane externe avait subi une transformation vitreuse analogue à celle que l'on rencontre si fréquemment au voisinage des lacunes de la myélite cavitaire.

Il n'y avait aucune sclérose de la substance blanche de moelle, si ce n'est, à un très léger degré, dans les faisceaux de Goll et de Burdach.

Cette observation me paraît comporter quelques réflexions ayant trait, soit à l'atrophie musculaire qui survient dans la paralysie générale plus fréquemment qu'on ne l'a dit, soit à l'anatomie pathologique et à la nature de la lésion de la paralysie générale.

Relativement à l'atrophie musculaire signalée depuis longtemps déjà, nous nous contenterons de rappeler l'étude faite en 1875 par Grellière dans sa thèse inaugurale *sur l'atrophie musculaire dans la paralysie générale des aliénés*. L'auteur rapporte des observations d'atrophie musculaire avec altération des cellules des cornes antérieures de la substance grise de la moelle. Cette altération lui paraît consécutive aux lésions de la substance blanche décrite par Westphal et Magnan. Il cite

cependant les observations de Voisin et Hanot[1] qui, à côté de lésions peu accusées de la substance blanche, constatèrent des altérations de la substance grise, ce qui les a amenés à dire « qu'il ne serait pas impossible de concevoir que la substance grise de la moelle puisse s'altérer en quelque sorte primitivement dans une affection où l'axe cérébro-spinal semble pouvoir être lésé tout entier ».

On peut encore mentionner une observation analogue de Liouville publiée en 1874[2].

Dans d'autres cas, il semble que la maladie ait débuté par une atrophie musculaire, comme si la lésion frappait d'abord la substance grise de la moelle avant de se propager aux éléments similaires du cerveau. C'est à cette dernière catégorie de faits que l'on doit rattacher une observation fort instructive du professeur Ball.

Le fait que je viens de rapporter vient donc s'ajouter à une série d'autres dont je n'ai mentionné que les plus anciens ou les plus importants et il se présente dans des conditions de netteté qui ne laissent aucun doute sur le mécanisme de l'atrophie musculaire. Celle-ci se développe suivant le procédé des myopathies spinales avec altération primitive des grandes cellules motrices de la substance grise des cornes antérieures, comme dans la paralysie infantile, ou plus justement comme dans la sclérose latérale amyotrophique, car dans cette dernière maladie, comme dans la paralysie générale, il s'agit d'une atrophie subaiguë ou chronique des cellules nerveuses.

L'absence presque complète, dans le fait que j'étudie, de sclérose des faisceaux blancs, et en particulier l'absence de toute lésion des faisceaux latéraux ne permet pas de supposer, selon l'hypothèse de Grellière, qu'il s'agit d'une sorte de complication, que la lésion cérébrale a pu déterminer des dégénérations secondaires de la moelle, et qu'ensuite, presque accidentellement, la lésion s'est propagée aux cellules des cornes antérieures suivant un mécanisme observé assez fré-

1. Voisin et Hanot. *Mém. de la Soc. de biologie*, 1872. Atrophie musculaire dans le cours de la paralysie générale.
2. Liouville. *Progrès médical*, octobre 1874.

quemment dans l'hémiplégie cérébrale et sur lequel je revenais dernièrement dans ces *Archives*[1].

C'est donc bien à une lésion primitive, à une atrophie primitive des grandes cellules motrices que nous avons affaire dans ce cas, et c'est de cette lésion que relève l'atrophie musculaire si accusée de la main gauche.

Ce point mis en lumière, j'insisterai brièvement sur les lésions cérébrales. Les vaisseaux sont peu enflammés, les gaines vasculaires sont très dilatées et il semble que l'on ait sous les yeux le résultat de réplétions fréquentes et prolongées des vaisseaux, de congestions répétées, n'ayant que peu retenti sur la structure des parois, non plus que sur celle de la névroglie où l'encéphalite interstitielle est réellement fort peu accusée ; tout cela sans doute à cause de la marche très lente de la maladie.

Peut-on réellement, dans un cas semblable, où l'altération des vaisseaux est si peu accusée, où l'encéphalite interstitielle est si peu prononcée, peut-on réellement ne voir, dans les altérations des cellules nerveuses, autre chose qu'une sorte d'étouffement suivant la théorie de M. Luys ; la chose n'est certainement pas possible ici puisque la névroglie n'est le siège que d'une prolifération insignifiante. Est-il davantage possible de ne voir autre chose que le résultat du trouble de la nutrition produit par la lésion vasculaire, alors que celle-ci est réduite à un minimun, tandis que les altérations des cellules nerveuses sont si profondes? Non, évidemment, cette explication ne peut être admise et il faut en venir à la théorie de l'encéphalite parenchymateuse, à la théorie de la lésion primitive des cellules nerveuses, que j'ai déjà soutenue l'an dernier à ce congrès et qui est conforme aux recherches de Friedmann[2], de Ziegler[3], de Kronthal[4], de Pierret, de Klippel dont je rappellerai le mémoire important paru l'an dernier dans ce recueil.

J'arrive maintenant à une remarque à laquelle j'attache

1. JOFFROY et ACHARD, *Arch. de méd. expérim.* Novembre 1891. — Contribution à l'étude de l'atrophie musculaire chez les hémiplégiques.

2. FRIEDMANN. *Neurolog. Centralblatt*, 1887.

3. ZIEGLER. *Anatomie patholog.* Bd. II.

4. KRONTHAL. *Neurolog. Centralblatt*, 1887.

la plus grande importance, c'est que dans ce cas on rencontrait la lésion, dans l'encéphale, aussi bien dans les grandes que dans les petites cellules, et que dans la moelle, si la lésion atrophique était prédominante à la région cervicale dans la corne antérieure gauche de la substance grise, on la rencontrait aussi, quoique à un moindre degré, dans la corne antérieure droite ainsi que dans les cornes postérieures. De sorte que dans la moelle, ainsi que dans le cerveau, toutes les cellules nerveuses, grandes et petites, psychiques, motrices, sensitives ou autres, sont atteintes primitivement par une altération qui tend à les atrophier. Nous nous trouvons donc en présence d'une maladie cérébro-spinale, qui dans la moelle comme dans le cerveau, dans toute la longueur de l'axe cérébro-spinal, est essentiellement caractérisée par une altération primitive des cellules nerveuses.

Cette conclusion s'impose d'autant plus dans le cas particulier que nous venons d'étudier, que les cordons latéraux sont restés absolument sains et que, comme je l'ai dit précédemment, on ne peut songer dans ce cas à subordonner les altérations de la moelle épinière à celles du cerveau.

Cette façon de comprendre un certain nombre de cas (je me garde bien de dire tous les cas) de paralysie générale rapproche cette affection de la sclérose latérale amyotrophique et en fait une variété de ces atrophies chroniques des cellules nerveuses décrites en 1870 par Charcot et par moi-même dans un travail que je publiais alors en collaboration avec Duchenne de Boulogne[1]. Ici comme toujours quand il s'agit d'atrophie chronique des cellules nerveuses, il s'agit d'une maladie fatalement progressive, qui s'étend, qui se généralise jusqu'à ce qu'elle ait amené la mort. C'est toujours le même système de destruction des cellules nerveuses, le même système de progression et de généralisation, le même pronostic fatal.

Une dernière remarque. Je disais dernièrement à la Société médicale des hôpitaux, en opposant le tabes à la paralysie générale que le tabes était une maladie systématisée, tandis que

1. Duchenne de Boulogne et Joffroy, *Archives de physiologie*, 1870. — De l'atrophie aiguë et chronique des cellules nerveuses de la moelle et du bulbe.

la paralysie générale était tout le contraire. Je reviendrai sur cette dernière partie de mon assertion. La paralysie générale ne s'en prend pas comme l'ataxie à un système anatomique ayant une fonction physiologique bien individualisée comme le système sensitif central, mais elle atteint un système anatomique ayant des fonctions physiologiques multiples. La paralysie générale, en altérant les grandes et les petites cellules de l'encéphale, les grandes et les petites cellules de la moelle, atteint du même coup les fonctions psychiques, les fonctions motrices, les fonctions sensitives et trophiques, et si ce n'est pas là ce qui se passe dans tous les cas que l'on réunit aujourd'hui sous la dénomination unique de paralysie générale (ce que, je le répète, je suis bien éloigné de dire), c'est du moins ce qui se passe dans toute une catégorie de faits qui peut-être un jour constitueront seuls la véritable paralysie générale.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Études sur l'action de la picrotoxine, par **M. R. Gottlieb** (*Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm.* 1 u. 2, S. 21).

Les convulsions, provoquées par les poisons convulsivants, notamment par la picrotoxine, sont expliquées le plus souvent par l'action de ces derniers agents sur le soi-disant centre convulsif du mésocéphale, quoique, pour l'explication de ces convulsions, Luchsinger ait fait déjà depuis des années appel à une action sur la moelle dans son ensemble. Les expériences, faites par l'auteur, prouvent la justesse de cette dernière conception.

Divers animaux (requin, salamandre, couleuvre), dont la moelle épinière est sectionnée dans sa partie supérieure, montrent également des phénomènes convulsifs, après injection de picrotoxine, dans les muscles situés en dessous du point de section.

Par des circonstances inexpliquées, Gottlieb, de même que Luchsinger, n'est pas parvenu à déterminer des convulsions par l'application directe de la picrotoxine sur la moelle mise à nu.

Chez les animaux à sang chaud, il vit des convulsions se produire, après section de la moelle épinière, dans le segment postérieur de l'animal, après des injections de picrotoxine faites soit chez les animaux jeunes (pigeons, chiens), immédiatement après la section, soit chez des animaux plus âgés (chiens), lors du rétablissement complet.

Les cellules ganglionnaires motrices de la moelle épinière sont donc excitables par ce poison de la même manière que ceux de la moelle allongée. L'action de la picrotoxine sur la moelle épinière chez les vertébrés devient moins intense, à mesure qu'on s'élève dans l'échelle.

L'action médullaire paraît également être plus prononcée chez les animaux jeunes que chez les animaux âgés de la même espèce.

La picrotoxine (comme le camphre) augmente l'excitabilité réflexe de la moelle épinière, même pour les agents chimiques, ce qui la rapproche de la strychnine; elle ralentit le cœur (excitation des vagues), augmente la tension sanguine, même dans le sommeil chloralique (action vaso-motrice et musculaire cardiaque).

L'auteur termine par quelques essais antidotiques entre les dépressifs, narcotiques, de la série alcoolique et la picrotoxine, le camphre; d'où il fait ressortir que la picrotoxine ne présente aucun avantage thérapeutique sur le camphre. A la dose active, contre la narcose et

notamment contre la détrésse du centre respiratoire, la picrotoxine développe déjà ses propriétés convulsivantes. Le contraire existe pour le camphre, qui ne présente pas, à dose médicamenteuse, d'effet convulsivant.

De Buck (Gand).

De l'influence de la diurèse sur la réaction de l'urine, par M. G. **Rüdel** (*Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, XXX, 1 u. 2, S. 41).

Falek avait vu l'urine devenir alcaline sous l'influence de l'administration de fortes doses de NaCl. Gruber avait cru que cela tenait à ce que la base est cédée à l'urine, tandis que l'acide s'élimine au niveau de l'estomac. Depuis que V. Schræder avait vu l'urine devenir alcaline sous l'influence de la caféine, Rüdel se posa la question de savoir *quelle est l'influence de la diurèse sur la réaction de l'urine.*

Le degré d'acidité (ou d'alcalinité) fut estimé par titrage sur les substances sèches de l'urine.

Les expériences portèrent sur des lapins et des chiens.

Les premiers étaient nourris avec du pain, les seconds avec de la viande. Le degré d'acidité normale de l'urine fut estimé sur l'urine des deux à cinq dernières heures. Avant de commencer l'essai diurétique, les animaux jeûnèrent de douze à vingt heures. L'urine fut recueillie partie par expression, partie par des canules introduites dans les uretères, ou chez le chien par cathétérisme.

Les diurétiques employés furent des agents incapables d'alcaliniser l'urine par eux-mêmes : sucre de raisin, théobromine, urée, sulfate de soude, chlorure de soude, chlorate de soude, nitrate de soude.

Résultats. — La diurèse, comme telle, tant chez les herbivores que chez les carnivores, augmente l'alcalinité de l'urine, sans production d'albuminurie. En d'autres termes, la réaction urinaire se rapproche chez les mammifères d'autant plus de celle du sang que l'activité rénale est plus grande.

La question de savoir quelles substances augmentent cette alcalinité urinaire reste indécise.

De ce qui précède semble ressortir le fait que les diurétiques augmentent l'excrétion de l'eau et des sels par les glomérules de Malpighi.

De Buck (Gand).

De l'influence de quelques métaux nobles (mercure, platine, argent) sur la sécrétion rénale, par M. **W. Cohnstein** (*Archiv f. exper. Path. u. Pharmak.*, XXX, 1. u. 2, S. 126).

Contrairement à l'opinion admise par la plupart des pharmaco-

logues, Cohnstein arriva à se convaincre que le mercure (le platine et l'argent) produisent des effets diurétiques chez l'animal sain. Ce sont des résultats expérimentaux qu'il expose dans cet article. Les métaux furent administrés, sous forme de combinaisons qui ne précipitent pas l'albumine en injection sous-cutanée ou intra-veineuse. Comme animaux d'expérience, Cohnstein utilisa exclusivement des lapins mâles, à jeun depuis quinze à vingt heures. Les urines furent recueillies par expression ou au moyen de canules en verre, introduites dans les uretères.

Le *platine* fut administré sous forme de chlorure double de platine et de soude; l'effet était lent à cause de la résorption difficile. Au début de la diurèse, on constatait de l'albumine dans les urines. La dose favorable était de 7 milligrammes par kilo de lapin. A doses plus fortes, on constatait plutôt l'anurie.

L'*argent* se donna sous forme de chlorure dissous dans l'hyposulfite de soude (1 cc. de la solution renferme 5 milligr. d'argent). Dose diurétique favorable = 7 à 12 milligrammes par kilo de lapin. A plus fortes doses, l'albuminurie et l'anurie faisaient place à la diurèse. L'action était plus rapide que celle du platine (résorption plus facile) et l'influence moins funeste sur le rein.

Le *mercure* s'administra sous forme de calomel dissous dans l'hyposulfite (1 cc. = 5 milligr. Hg). L'action était rapide, l'influence funeste sur le rein très faible.

Quant à l'explication du mécanisme intime de la diurèse, l'auteur prouve que celle-ci repose sur une modification circulatoire d'origine nerveuse, contrairement à l'action cellulaire, épithéliale, de la caféine. Toutefois, l'anurie de l'empoisonnement aigu et chronique ne peut s'expliquer sans de graves lésions de l'éphithélium du rein.

De Buck (Gand).

Manière de se comporter du sulfonal dans l'organisme (*Zeitschr. f. physiol. Chim.* XVII-I, S. 1), par **M. J. Smith.**

Le sulfonal ne s'élimine qu'en minime partie ou bien même ne s'élimine pas du tout comme tel, mais se dédouble dans l'organisme. Il apparaîtrait dans l'urine sous forme d'une combinaison sulfurée acide, facilement soluble. Dans son travail, Smith essaie de déterminer si cette substance est l'acide éthylsulfonique ou bien l'acide sulfoacétique. Il commence par élucider la question de savoir si ces deux acides ne sont pas entamés par les échanges organiques. L'extraction de l'urine de l'acide éthylsulfonique fut impossible, tandis que l'acide sulfoacétique se laissa facilement éliminer sous forme de sel barytique.

Comme l'auteur ne parvint pas à démontrer dans l'urine des animaux et de l'homme, ayant absorbé de grandes quantités de sulfonal,

l'existence de l'acide sulfoacétique, il conclut, par voie indirecte, que l'oxydation du sulfonal dans l'organisme se produit de l'acide sulfoéthylique qui est éliminé par l'urine.

De Buck (Gand).

De l'élimination d'azote par l'urine (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, XVII, *I. S./O*), par **G. Gumlich.**

Le but de l'auteur est de déterminer les rapports des divers composés azotés (urée, ammoniaque, matières extractives) dans l'urine sous l'influence de changements de régime et de diverses maladies. Il utilise à cet effet les propriétés, déjà utilisées par Pflüger et ses collaborateurs, de l'acide phosphotungstique de précipiter les matières extractives de l'ammoniaque, tout en laissant intacte l'urée.

L'auteur a évalué l'azote total, l'azote non précipité par l'acide phosphihémystique, d'après le procédé de Schlœsing. L'azote des matières extractives se calculait alors comme différence entre l'azote total et la somme totale de l'azote d'urée avec l'azote ammoniacal.

Résultats :

I. Conclusions des expériences faites sur lui-même pour démontrer l'influence du régime.

1° Il existe une augmentation sensible de l'urée dans le régime animal, une diminution forte dans le régime végétal.

2° Il existe une diminution relative de l'ammoniaque dans le régime végétal, mais pas de modification sensible du taux ordinaire dans le régime animal.

3° Il existe une diminution relative des matières extractives dans le régime animal et une augmentation relativement forte dans le régime végétal.

II. Conclusions encore très incomplètes quant à l'influence des maladies.

On observe dans les maladies fébriles :

Une diminution relative de l'urée;

Une augmentation de l'élimination d'azote sous forme de matières extractives;

Une augmentation relative de l'élimination de l'ammoniaque.

Dans le diabète : une grande richesse de l'urine en azote ammoniacal.

Le peu de variation des matières extractives, qui, comme chez l'homme normal, subissent l'influence du régime et de la température.

La variabilité de l'élimination de l'urée.

Dans la cirrhose hépatique, l'anémie, les lésions cardiaques.	l'augmentation relative de l'urée l'augmentation de l'ammoniaque et des matières extractives.

Dans les maladies rénales : la diminution de l'azote total et de l'am-

moniaque en rapport avec le régime lacté ; en cas de régime ordinaire, augmentation de l'azote total, de l'ammoniaque de l'urée et des matières extractives.

Dans l'urémie : pendant l'accès, la rétention des matières extractives. Après l'accès, une élimination plus forte de matières extractives.

En résumé, on voit que les matières extractives sont augmentées par la destruction de l'albumine organique, tandis que la destruction de l'albumine alimentaire n'augmente pas relativement ces mêmes matières. Il paraîtrait donc que la dernière soit plus facilement oxydable que la première et provoque donc une élimination plus forte d'urée et d'ammoniaque.

Dr. de Buck (Gand).

De l'oblitération congénitale des conduits biliaires, par **John Thomson**, Olivier et Boyd, Édimbourg, 1892.

Après avoir rapporté une observation personnelle d'oblitération des voies biliaires, l'auteur a réuni 49 cas de malformations analogues. Il en expose les particularités et les données étiologiques. Puis, passant à l'étude clinique, il insiste sur l'ictère, sur les caractères de l'urine, sur l'aspect du meconium et sur les vomissements. Il montre la fréquence des hémorragies et les explique par l'altération du sang, l'action des acides biliaires, les lésions vasculaires et la présence des ptomaïnes ou poisons organiques similaires dérivés de la digestion, que, dans ces cas, le foie est impuissant à rendre inoffensifs. Il expose ensuite les lésions anatomo-pathologiques du foie et des conduits biliaires.

La lecture de cette monographie est facilitée par des planches et des tableaux statistiques commodément dressés.

A. Letienne.

Paralysies et contractures hystériques, par **Paul Richer** (avec 32 figures). Paris, Doin, 1892.

La grande compétence de l'auteur, pour tout ce qui se rattache à l'hystérie, suffirait à coup sûr à donner de l'intérêt à cette monographie. Mais M. Richer ne s'est pas contenté d'une banale description, il s'est attaché à démontrer qu'à côté des paralysies et des contractures hystériques reconnaissant pour cause un trouble du mécanisme de l'idéation, il en existait d'autres, également imputables à l'hystérie, qui échappaient à cette influence de « l'idée » et dont la lésion dynamique doit être cherchée dans les parties inférieures de l'axe cérébro-spinal.

Dans la première partie de son livre l'auteur traite des paralysies et

des contractures hystériques en général, et dans la deuxième partie, des paralysies et des contractures hystériques en particulier, c'est-à-dire de l'hystérie locale.

Nous signalerons à l'attention du lecteur le chapitre relatif à la physiologie pathologique où se trouvent étudiés l'état du muscle paralysé ou contracturé et le siège de la lésion dynamique de ces troubles moteurs; vient ensuite le parallèle physiologique de la paralysie et de la contracture. Le point de vue clinique ne se trouve donc pas seul envisagé dans ce livre, et M. Richer, fidèle à la méthode de son maître, s'avance aussi loin que possible sur le terrain scientifique, soit en demandant à la physiologie l'explication des phénomènes observés, soit en la faisant profiter des éclaircissements apportés par la pathologie.

A. J.

Leçons de thérapeutique, par **G. Hayem** (*Les Médications*, quatrième et dernière série). Paris, G. Masson, 1892.

Ce volume renferme d'intéressants chapitres relatifs à la médication antidyspnéique, la médication expectorante, la médication de l'albuminurie et de l'urémie, etc., mais on peut dire que tout l'intérêt de ce livre se trouve dans l'exposé de la *médication antidyspeptique*.

On connaît les perfectionnements apportés récemment, en particulier par M. Winter, préparateur de M. Hayem, à la technique de l'examen des troubles des fonctions gastriques et les publications de MM. Hayem et Winter sur le chimisme stomacal; ces leçons sont avant tout l'exposé et la continuation de ces travaux. Ce n'est donc pas seulement un résumé général de l'état actuel de la question, mais encore et surtout un exposé des travaux du professeur dans une question aux éclaircissements de laquelle il a si largement contribué.

L'auteur ne se contente pas, du reste, d'indiquer les règles et les procédés de traitement, il s'applique également à faire connaître les signes diagnostics et plus particulièrement à vulgariser l'exploration chimique de l'estomac. Aussi ces leçons constituent-elles une véritable monographie des dyspepsies, telles qu'on les entrevoit aujourd'hui après les récentes investigations de la chimie moderne.

A. J.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME IV

MÉMOIRES ORIGINAUX

HISTOIRE ET CRITIQUE

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME IV

A

B

C

D

P

TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

CONTENUES DANS LE TOME IV

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. - 29247

